



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Grazax (standaryzowany wyciąg
alergenowy pyłku trawy, tymotki łąkowej
(Phleum pratense)
we wskazaniu:**

Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.18.2024

Data ukończenia: 19 marca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AAC	ostre alergiczne zapalenie spojówek (ang. acute allergic conjunctivitis)
AC	alergiczne zapalenie spojówek (ang. allergic conjunctivitis)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIT	immunoterapia alergenowa (allergen immunotherapy)
AKL	analiza kliniczna
ANN	alergiczny nieżyt nosa
AR	analiza racjonalizacyjna
ARC	alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (allergic rhinoconjunctivitis)
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BSACI	British Society for Allergy and Clinical Immunology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza kosztów konsekwencji
CD	cena detaliczna
CDEC	Canadian Drug Expert Committee
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CSACI	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DMS	dobowe zużycie leków przeciwalergicznym (daily medication score)
DSS	dobowe nasilenie objawów (daily symptom score)
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
eDSS	dobowe nasilenie objawów dotyczących oczu (eyes daily symptom score)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (forced expiratory volume in 1 second)
GINA	Global Initiative for Asthma

GPS	sezon pylenia traw (grass pollen season)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
hGPS	okres z wysokim poziomem pylenia traw (high-level grass pollen season)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IgE	immunoglobuliny E (immunoglobulin E)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
nd	nie dotyczy
nDSS	dobowe nasilenie objawów dotyczących nosa (nose daily symptom score)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (numer needed to harm)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego lub uniknięcia wystąpienia dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
ns	wyniki nieistotny statystycznie (not significant)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pGPS	szczytowy okres pylenia traw (peak grass pollen season)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRQLQ	kwestionariusz oceny jakości życia chorych z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek adaptowany dla dzieci w wieku 6–12 lat (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
p-value	poziom istotności statystycznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (randomized controlled trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities (kwestionariusz jakości życia w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAC	sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (seasonal allergic conjunctivitis)
sAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SBU	Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering
SCIT	immunoterapia alergenowa podskórna (subcutaneous immunotherapy)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIT	immunoterapia swoista (specific immunotherapy)
SLIT	immunoterapia podjęzykowa (sublingual immunotherapy)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SQ	SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów i złożoności wyciągu alergenowego
SQ-T	standaryzowana jednostka jakości tabletki (Standardised Quality units Tablet)
sTRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse events)
TCS	nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek łącznie (total combined score)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 960)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (visual analogue scale)
WAO	World Allergy Organization (Światowa Organizacja Alergii)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe.....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	50
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	51

4.3.	Komentarz Agencji.....	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.3.5.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	72
6.4.	Komentarz Agencji.....	73
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	74
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	75
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	76
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	78
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	79
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	84
13.	Źródła	85
14.	Załączniki	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.12.2024
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3937.2024.3.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Grazax, Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy, tymotki łąkowej (Phleum pratense), Liofilizat podjęzykowy, 75 000 SQ-T, 30 szt, GTIN: 05909990072255
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

-

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

ALK-Abelló A/S

Bøge Alle 6-8

2970 Hørsholm, Dania

Wnioskodawca

ALK-Abelló A/S

Bøge Alle 6-8

2970 Hørsholm, Dania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.12.2024, znak PLR.4500.3937.2024.3.RBO (data wpływu do AOTMiT 16.12.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Grazax, Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy, tymotki łąkowej (Phleum pratense), Liofilizat podjęzykowy, 75 000 SQ-T, 30 szt, GTIN:05909990072255

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.02.2025 znak pisma OT.423.0.18.2024.4.AKI. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.02.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Grazax w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, [REDACTED], HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Grazax w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, [REDACTED], HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024
- Analiza ekonomiczna dla leku Grazax w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, [REDACTED], HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Grazax w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, [REDACTED], HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Grazax zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiTOT.423.0.18.2024.4.AKI. 2025, HealthQuest Sp. z o.o., [REDACTED], Warszawa, 2025.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Grazax, Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy, tymotki łąkowej (Phleum pratense), Liofilizat podjęzykowy, 75 000 SQ-T, 30 szt, GTIN: 05909990072255
Kod ATC	V01AA02. Grupa farmakoterapeutyczna: Wyciągi alergenowe, pyłki traw.
Substancja czynna	Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (Phleum pratense) 75 000 SQ-T* na liofilizat podjęzykowy.
Droga podania	Liofilizat podjęzykowy
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Grazax jest immunoterapią alergenową. Swoista immunoterapia produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, w celu modyfikacji odpowiedzi immunologicznej na alergen, zapewniającej trwałe zniesienie objawów, zmniejszenie zapotrzebowania na leki, co prowadzi do poprawienia jakości życia podczas późniejszego naturalnego kontaktu z alergenem. Grazax jest stosowany w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u pacjentów z klinicznie istotnymi objawami. Wykazano modyfikację przebiegu choroby u dorosłych i dzieci w postaci długotrwałego skutku leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek, obserwowanego po 2 latach od zakończenia 3-letniego okresu leczenia produktem Grazax. Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny. Celem jest indukowanie odpowiedzi immunologicznej na alergen, którym leczony jest pacjent. Pełny i dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego immunoterapii swoistej nie został do końca wyjaśniony i udokumentowany. Leczenie produktem leczniczym Grazax wykazało wzbudzenie ogólnoustrojowej konkurencyjnej (kompetytywnej) odpowiedzi przeciwciał przeciwko pyłkowi trawy oraz indukowanie wzrostu stężenia swoistych przeciwciał IgG4, które utrzymywało się przez 3 lata leczenia. Po dwóch latach od zakończenia leczenia produktem Grazax nadal stwierdzano zwiększone stężenie IgG4. Znaczenie kliniczne tych wyników nie zostało określone.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.
Dawkowanie	Zalecana dawka dla osób dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych) to jeden liofilizat podjęzykowy (75 000 SQ-T) na dobę. Leczenie produktem leczniczym Grazax powinno być rozpoczynane tylko przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych oraz mających możliwości leczenia reakcji alergicznych. <u>Dzieci</u> Aby rozpocząć leczenie u dzieci, lekarz powinien mieć doświadczenie w leczeniu chorób alergicznych u dzieci. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących immunoterapii z zastosowaniem produktu Grazax u dzieci (w wieku poniżej 5 lat). <u>Sposób podawania</u> W celu umożliwienia pacjentowi i lekarzowi omówienia ewentualnych działań niepożądanych i postępowania z tym związanego, zaleca się, aby pierwszy liofilizat podjęzykowy był zażyty pod nadzorem lekarza (20–30 minut). W sezonie pylenia należy spodziewać się poprawy klinicznej alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek w przypadku, gdy leczenie zostanie rozpoczęte co najmniej na 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i kontynuowane w trakcie sezonu pylenia. Jeśli leczenie zostanie rozpoczęte 2-3 miesiące przed sezonem pylenia, skuteczność produktu leczniczego może być jedynie częściowa. Jeżeli nie zaobserwowano istotnej poprawy w ciągu pierwszego sezonu pylenia, nie ma wskazań do kontynuowania leczenia. W celu uzyskania długotrwałej skuteczności i działania modyfikującego przebieg choroby, zaleca się kontynuowanie leczenia codziennie, przez 3 kolejne lata. Produkt leczniczy Grazax ma postać liofilizatu podjęzykowego. Liofilizat podjęzykowy należy wyjąć z blistra suchymi palcami i włożyć pod język, gdzie ulegnie rozpuszczeniu. Należy unikać połykania przez około 1 minutę. Przez następne 5 minut nie należy spożywać żadnych pokarmów ani napojów. Liofilizat podjęzykowy należy przyjąć niezwłocznie po otwarciu blistra.

Źródło: ChPL Grazax 75 000 SQ-T, liofilizat podjęzykowy (aktualizacja 19.12.2024)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 12 września 2007 roku. Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lipca 2011 roku. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14087 (URPL)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych), z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wyników skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Grazax (aktualizacja 19.12.2025).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Grazax nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.¹

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Grazax®, liofilizat podjęzykowy 30 szt., Rp., nr GTIN: 05909990072255 [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej o proponowanej nazwie „Alergeny pyłków roślin - produkty do stosowania doustnego”.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt Grazax jest wskazany do leczenia modyfikującego nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych), z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw. Wnioskowane wskazanie mieści się w obrębie wskazania zarejestrowanego i jest zawężone do populacji w wieku od 5. do 18. roku życia.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

¹ Ocenie AOTMiT nie podlegał również refundowany komparator - produkt leczniczy Purethal.

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów [REDAKTOWANE]

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

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Grazax zakładają finansowanie go w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Grazax® (30 liofilizatów doustnych, 75 000 SQ-T) przyjęto [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca [REDAKTOWANE]

3.2. Problem zdrowotny

Definicje i podział

Alergiczny nieżyt nosa (ANN), rozpoznanie wg ICD-10 J30.3:

Jest to zapalenie błony śluzowej nosa charakteryzujące się wyciekaniem wydzieliny z nosa lub ściekaniem jej po tylnej ścianie gardła, kichaniem, zatkaniem lub świądem nosa trwającymi ≥ 1 h/d przez ≥ 2 dni.

1) Podział ze względu na czas trwania objawów:

- okresowy – trwający < 4 dni/tydz. lub < 4 tyg.
- przewlekły – trwający > 4 dni/tydz. i > 4 tyg.

2) Podział ze względu na nasilenie objawów

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

3) Podział ze względu na alergeny wywołujące objawy

- sezonowy – wywołany przez alergeny sezonowe
- całoroczny – wywołany przez alergeny całoroczne

4) Podział ze względu na postać:

- uogólniony – z dodatnimi wynikami punktowych testów skórnych lub swoistymi IgE (sIgE) w surowicy
- miejscowy (tzw. entopia; u 20–40% chorych) – z ujemnymi wynikami punktowych testów skórnych i sIgE surowicy, ale dodatnim wynikiem donosowej próby prowokacyjnej z alergenem i obecnością sIgE w wydzielinie z nosa.

Miejscowy i uogólniony ANN mogą współistnieć („podwójny” ANN).

Alergiczne zapalenie spojówek

Alergiczne zapalenie spojówek odnosi się do chorób wywołanych nadwrażliwością alergiczną, a zajmujących powiekę, spojówkę lub rogówkę. Jest skutkiem IgE-zależnej nadwrażliwości na alergen.

Wyróżnia się zapalenie spojówek alergiczne:

- ostre (łac. conjunctivitis allergica acuta, ang. acute allergic conjunctivitis – AAC) – ostra (objawy zwykle utrzymują się przez 24–48 h) reakcja nadwrażliwości spojówki po ekspozycji na alergen w dużym stężeniu (np. sierść zwierzęcia, pyłki roślin, lek lub jego konserwant)
- okresowe (łac. conjunctivitis allergica temporalis, ang. intermittent conjunctivitis – IAC), w przeszłości nazywane sezonowym – reakcja nadwrażliwości spojówki występująca sezonowo u osób uczulonych na pyłki roślin (np. traw, drzew lub chwastów)

² W analizach wnioskodawcy założono, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji produkt leczniczy Grazax zostanie umieszczony w wykazie D1 (Leki przysługujące świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia) i w związku z tym wydawane bezpłatnie pacjentom poniżej 18 r.ż.

- *przetrwale (łac. conjunctivitis allergica perennis, ang. perennial allergic conjunctivitis – PAC), w przeszłości nazywane całorocznym – przewlekła reakcja nadwrażliwości spojówki występująca przez cały rok u osób uczulonych na alergeny całoroczne (np. roztocze lub pleśnie)*
- *zawodowe (ang. occupational allergic conjunctivitis – OAC) – przebieg kliniczny jak PAC, objawy występują i ulegają zaostrzeniu po ekspozycji na alergen w miejscu pracy chorego.*

Rozpoznanie

Alergiczny nieżyt nosa: w większości przypadków rozpoznanie można ustalić na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz testów alergenowych. Do identyfikacji przyczynowego alergenu niezbędne jest powiązanie wyników punktowych testów skórnych i/lub oznaczenia asIgE we krwi (jeśli nie ma możliwości wykonania punktowych testów skórnych) z danymi z wywiadu. Określenie alergenu uczulającego nie jest niezbędne dla ustalenia rozpoznania ANN, natomiast jest konieczne do wdrożenia ewentualnej immunoterapii swoistej.

Alergiczne zapalenie spojówek rozpoznaje się na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych, natomiast badania pomocnicze, z wyjątkiem testów skórnych lub oceny sIgE, zwykle są zbędne. W przypadku ujemnych wyników testów skórnych lub badania sIgE zaleca się poszukiwanie eozynofików w wymazach/zeskrobinach spojówkowych lub wykonanie dospojówkowych prób prowokacyjnych. Można wówczas potwierdzić obecność miejscowej produkcji IgE (tzn. entopii), którą opisuje się u ~30% chorych na PAC.

Etiologia

Alergiczny nieżyt nosa jest procesem zapalnym przebiegającym w obrębie błony śluzowej i warstwy podśluzowej nosa w wyniku reakcji immunoglobulin E (IgE) z uczulającym chorego alergenem środowiskowym. Warunkiem koniecznym do wystąpienia objawów ANN jest kontakt układu immunologicznego z danym alergenem w przeszłości, dzięki czemu dochodzi do wytworzenia swoistych przeciwciał klasy IgE przez limfocyty B. Reakcję alergiczną rozpoczyna połączenie alergenu ze swoistymi przeciwciałami klasy IgE znajdującymi się na powierzchni m.in. komórek tłuszczowych błony śluzowej nosa. W wyniku powyżej przedstawionej reakcji komórki te uwalniają histaminę powodującą już w pierwszych minutach, nasilającą się maksymalnie po ok. 15-30 min., objawy kliniczne: kichanie, świąd i wodnisty wyciek z nosa. W miejscu reakcji alergicznej wydzielane są także inne mediatory zapalne, odpowiadające za narastanie stanu zapalnego. W fazie późnej reakcji alergicznej – po ok. 6-12 godz. – w błonie śluzowej nosa gromadzą się komórki zapalne, m.in. eozynofile i limfocyty. W powstawaniu nacieków zapalnych ważną rolę odgrywają m.in. leukotrieny cysteinylowe, odznaczające się ponadto m.in. zdolnością wywoływania silnej blokady nosa. Utrzymywanie się stanu zapalnego sprzyja dalszemu pobudzeniu chemotaksji oraz rekrutacji, aktywacji, różnicowaniu i wydłużeniu przeżycia komórek zapalnych. Powstałej w tym mechanizmie swoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa towarzyszy nadreaktywność nieswoista. U podłoża tego zjawiska leży wzmożona aktywność neuromediatorowa i mediatorowa, będąca m.in. wynikiem zwiększenia liczby i aktywności komórek odpowiedzialnych za produkcję tych mediatorów.

Alergiczne zapalenie spojówek jest klasyczną IgE-zależną reakcją nadwrażliwości, najczęściej na pyłki traw, drzew i chwastów, alergeny zwierząt i pleśni. Prawie zawsze rozwijają się zaburzenia filmu łzowego o różnym nasileniu.

Epidemiologia

Alergiczny nieżyt nosa może wystąpić w każdym wieku, a częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem. Według danych sprzed 10 lat w Polsce wśród dzieci 6–7-letnich na okresowy ANN choruje średnio około 11%, a na przewlekły ANN około 13% populacji w tym wieku. W grupie dzieci 13–14-letnich jest to odpowiednio 14% oraz 17%. Zachorowalność jest większa wśród mieszkańców aglomeracji miejskich niż na wsi. ANN jest najczęściej stałym elementem tzw. marszu alergicznego. U dzieci w wieku 2–4 lat ANN występuje częściej niż astma.

Alergiczne zapalenie spojówek występuje u 15–45% populacji ogólnej. Izolowane alergiczne zapalenie spojówek dotyczy 25–28% dzieci. Stanowi ono ~98% przypadków chorób alergicznych oczu. Współistnieje z innymi chorobami alergicznymi, zwłaszcza z alergicznym nieżytem nosa (ANN). W polskim badaniu ECAP wykazano, że objawy alergii oczu występowały średnio u ~44% dzieci chorych na ANN w wieku 6–7 lat oraz u 52% dzieci w 13–14 lat. Natomiast badania Grandmana wykazały, że objawy ze strony oczu występują nawet u 55% dzieci z ANN, u 56% dzieci chorych na astmę i u 33% dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS).

U dziewczynek pierwsze objawy pojawiają się zwykle po okresie pokwitania, a u chłopców przed pokwitaniem, potem zachorowalność zmniejsza się z wiekiem.

Objawy kliniczne, przebieg naturalny, powikłania

Alergiczny nieżyt nosa: objawy ANN występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE.

Połączenie się alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów w krwi obwodowej jest przyczyną uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie od kilku do kilkudziesięciu minut pojawia się wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, kichanie, świąd, a nieco później zatkanie nosa (tzw. wczesna faza reakcji alergicznej). Uwalniane czynniki chemotaktyczne i cytokiny powodują również gromadzenie się m.in. eozynofików, mastocytów i limfocytów w błonie śluzowej nosa (tzw. późna faza reakcji alergicznej – występuje po 6–12 h). W wyniku pobudzenia chemotaksji, rekrutacji, aktywacji, różnicowania i wydłużenia przeżycia komórek zapalnych dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego oraz swoistej i nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa.

Alergiczne zapalenie spojówek: objawy to przede wszystkim napady świądu i łzawienia oraz przekrwienie oczu. W badaniu przedmiotowym stwierdza się łagodny obrzęk spojówki gałkowej i powiekowej, wydzielinę przezroczystą, wodnistą, czasami śluzową, małe brodawki spojówki powiekowej, w cięższych przypadkach obrzęk powiek, poszerzenie naczyń spojówki, rzadko nadtwardówki czy naczyń rzęskowych. Zmiany są z reguły symetryczne, bez zajęcia rogówki. Objawy AAC pojawiają się nagle i ustępują samoistnie w ciągu 24–48 h po ustaniu kontaktu z alergenem. Objawy IAC występują w okresie pylenia roślin i również ustępują samoistnie po ustaniu kontaktu z alergenem. PAC ma wieloletni, zwykle łagodny przebieg i z tego powodu często pozostaje nierozpoznane. W okresach zaostrzeń jest błędnie traktowane jako infekcyjne zapalenie spojówek albo IAC. PAC nasila się po kontakcie z alergenem, nieswoistymi czynnikami drażniącymi (np. zimnym i suchym powietrzem, wiatrem, dymem, oparami formaldehydu, chloru, farb, rozpuszczalników itp.), a także po długotrwałej pracy przy komputerze.

Rokowanie

Alergiczny nieżyt nosa: Odpowiednie leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia dzieci i ich rodziców/opiekunów; właściwie dobrana i stosowana swoista immunoterapia alergenowa zmniejsza ryzyko rozwoju astmy i alergii na kolejne alergeny wziewne. U niektórych chorych po wielu latach trwania ANN objawy się zmniejszają lub przemijają samoistnie (częściej w alergii na pyłki roślin).

Alergiczne zapalenie spojówek nie powoduje poważnych powikłań, a objawy zwykle zmniejszają się samoistnie z wiekiem albo po skutecznej immunoterapii alergenowej.

Źródło: Szczekliak 2024: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.3.>; [https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.167.9.1](https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.167.9.1;); <https://www.młodzilekarzerodzinni.pl/wp-content/uploads/2020/01/WytyczniceleczeniaANN-1.pdf>

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 AKL wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa wynosiła w latach 2021-2024 od 108,2 tys. do 144,9 tys. osób, z czego liczba pacjentów w wieku 5-17 lat od 49,2 tys. do 78,3 tys. osób. Dane te obejmują wszystkich pacjentów, u których sprawozdano inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, bez względu na rodzaj alergenu.

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

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym)	wiek	Rok			
		2021	2022	2023	2024
J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	0-4 lata	461	1 888	4 579	7 753
	5-17 lat	49 232	62 317	70 973	78 278
	≥ 18 lat	58 533	58 014	58 582	58 845
	Łącznie	108 226	122 219	134 134	144 876

Według danych CeZ w 2024 roku produkt leczniczy Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml, mieszanki alergoidów pyłku roślin, GTIN: 5909990975419, został zrefundowany u pacjentów w wieku 5-17 lat: z odpłatnością ryczałtową u 27 177 osób, bezpłatnie u 54 osób, pełnopłatnie stosowany był u 992 osób. Łącznie zastosowany został u 28 223 dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat.

Należy jednak zwrócić uwagę, że w przeciwieństwie do produktu leczniczego Grazax jest to mieszanka blisko 40 alergoidów pyłków roślin, w tym tymotki łąkowej (Phleum pratense). Ponadto Purethal, jest refundowany w szerszym wskazaniu, niż wnioskowane wskazanie dla produktu Grazax. We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj.: immunoterapia swoista (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym. Zatem stosowany jest w znacznie szerszej populacji niż produkt leczniczy Grazax.

Według szacunków eksperta klinicznego Prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii, wykonanych w oparciu o dane GUS i ECAAP 2016, szacunkowa liczba dzieci i młodzieży w wieku 5-18 lat uczulonych na pyłki traw może wynieść ok. 1,1 mln pacjentów. Dane szacunkowe wskazują, że w Polsce odczulanych jest w tej grupie wiekowej ok 3% dzieci, co daje ok. 33 tys. pacjentów. W 2024 roku liczba pacjentów przyjmujących terapię podjęzykową w ocenianym wskazaniu wynosiła ok. 13 000. Ekspert zaznaczyła, że należy mieć też na uwadze, że niektórzy pacjenci otrzymują preparaty złożone, np. z alergenów traw i zbóż lub z bylicą, co dodatkowo utrudnia statystykę tej problematyki.

Tabela 5. Szacunki eksperta klinicznego dotyczące wnioskowanej populacji

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
Dzieci od 5 do 18 lat z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.	Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Liczba ludności w wieku 5-18 lat wg aktualnych danych GUS wynosi 5 234 112. Na podstawie wyników ECAAP z 2016 roku odsetek uczulonych na pyłki traw wynosi 21 % (Majkowska Wojciechowska, 2016, Alergia, Astma i Immunologia) to jest ok. 1,1 mln pacjentów/</i>
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Rocznie jest to ok. 85 000 osób</i>
	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	<i>Dane szacunkowe wskazują, że w Polsce odczulanych jest w tej grupie wiekowej ok 3% dzieci. W 2024 roku liczba pacjentów przyjmujących terapię podjęzykową w ocenianym wskazaniu wynosiła ok. 13 000. Należy mieć też na uwadze, że niektórzy pacjenci otrzymują preparaty złożone (np. z alergenów traw i zbóż lub z bylicą, co dodatkowo utrudnia statystykę tej problematyki)</i>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA): <https://pta.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP): <https://ptchp.org/>
- Global Initiative for Asthma (GINA): <https://ginasthma.org/reports/>
- European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EUFOREA): <https://www.euforea.eu/>
- British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI): <https://www.bsaci.org/>
- Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI): <https://www.csaci.ca/>
- American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI): <https://www.aaaai.org/>
- American College of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI): <https://acaai.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.02.2025. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono wyłącznie najnowsze dokumenty towarzystw alergologicznych, opublikowane od 2018 roku.

Odnaleziono 8 dokumentów odnoszących się do zaleceń w zakresie leczenia alergicznego nieżytu nosa (ANN) u chorych uczulonych na pyłki traw, tj. wytyczne polskie – PTA/PTChP/PTMR 2023, niemieckie DGAKI 2022, europejskie – EAACI 2019, amerykańskie AAAAI i ACAAI 2020 oraz cztery rekomendacje o charakterze globalnym – GINA 2024, ICAR-AR 2023, ARIA-EAACI 2021 i ARIA 2019.

Zgodnie z wytycznymi, celem leczenia alergicznego nieżytu nosa jest skuteczna kontrola objawów oraz redukcja stanu zapalnego. Do głównych metod leczenia zalicza się unikanie kontaktu z alergenami, farmakoterapię oraz immunoterapię alergenową (AIT). W ramach AIT wyróżnia się immunoterapię podskórną (SCIT) oraz podjęzykową (SLIT).

Immunoterapia alergenowa jest skuteczną metodą leczenia alergii wziewnych u dzieci powyżej 5. roku życia, zwłaszcza w przypadku alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek. U pacjentów z astmą poprawia kontrolę choroby i zmniejsza potrzebę stosowania leków doraźnych, a immunoterapia podskórna wydaje się wykazywać największą skuteczność, podczas gdy dane na temat immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne (PTA, PTChP,

PTMR 2023). Natomiast wg wytycznych ICAR-AR 2023 zalecana jest immunoterapia alergenowa, zarówno SCIT jak i SLIT.

Zgodnie z wytycznymi EAACI AIT powinno być rozważane u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkimi objawami, którzy nie osiągają kontroli przy stosowaniu leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów i unikania alergenów (EAACI 2018). Wytyczne amerykańskie zalecają AIT u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim ANN, którzy nie reagują na farmakoterapię lub preferują tę metodę leczenia, np. ze względu na skutki uboczne leków (AAAAI, ACAAI 2020). Leczenie dzieci odbywa się podobnie jak u dorosłych, z uwzględnieniem ostrożności w dawkowaniu i bezpieczeństwie, ponieważ dostępne badania w tej grupie wiekowej są bardziej ograniczone.

SLIT jest zalecana w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek u dzieci i dorosłych, wykazując redukcję objawów i potrzeby leków na co najmniej 2 lata po terapii (EAACI 2018).

Ponadto, u pacjentów z astmą, immunoterapia może poprawić kontrolę choroby oraz zmniejszyć potrzebę stosowania leków doraźnych (PTA/PTChP/ PTMR 2023, GINA 2024). Jednak przed jej wdrożeniem należy starannie rozważyć potencjalne korzyści w porównaniu do ryzyka działań niepożądanych oraz niedogodności i kosztów związanych z długotrwałym przebiegiem terapii, który trwa zwykle od 3 do 5 lat (GINA 2024).

Podsumowując, we wszystkich odnalezionych wytycznych odniesiono się do korzystnego wpływu immunoterapii alergenowej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTA/PTChP/ PTMR 2023 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne kliniczne: Standardy rozpoznawania i leczenia astmy:</u></p> <p><i>Immunoterapia swoista, prowadzona pod kontrolą alergologa, powinna być stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową. Może być stosowana u pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną. Zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. Pozwala także na zmniejszenie dawek leków kontrolujących chorobę.</i></p> <p><i>Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę.</i></p> <p><i>Wydaje się, że największą skuteczność ma immunoterapia podskórna. Dane dotyczące immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne.</i></p> <p>Rekomendacje powstały zgodnie z procedurą Delphi. Eksperti i autorzy rekomendacji odnieśli się do każdego z punktów rekomendacji wg GRADE.</p>
<p>ARIA 2019 (Polska)</p>	<p><u>ARIA 2019 – zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa – Polska:</u></p> <p><i>Immunoterapia alergenowa (AIT) to sprawdzona metoda leczenia ANN i astmy. Może być podawana drogą podjęzykową (SLIT) lub podskórną (SCIT). Skuteczność tej metody, wykazana w badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby losowej (DB-PC-RCT), została potwierdzona w badaniach, w których wykorzystano bazy danych dotyczących recept, i znajduje odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce klinicznej. W większości krajów AIT jest droższa niż inne metody leczenia ANN lub astmy, dlatego powinna być rozważana w ramach koncepcji leczenia stratyfikacyjnego.</i></p> <p><i>[...] w polskich warunkach AIT rekomenduje się jako metodę równoważną i równoległą do farmakoterapii. W wytycznych ARIA immunoterapia alergenowa została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii.</i></p> <p><u>Stosowane alergeny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Odpowiedni wyciąg alergenowy – decyzja o zleceniu AIT powinna zostać podjęta na podstawie obecności objawów podczas kontaktu z alergenem, stwierdzenia uczulenia na dany alergen oraz dostępności dobrej jakości ekstraktów alergenowych, w miarę możliwości standaryzowanych.</i> • <i>Ekstrapolacja na produkty nieprzebadane – skuteczność i bezpieczeństwo preparatów stosowanych w AIT wymaga potwierdzenia zgodnie z wymogami regulacyjnymi. Ekstraktów alergenowych nie można uznawać za leki generyczne. W Unii Europejskiej skuteczność każdego produktu alergenowego (pojedynczego lub mieszaniny) musi zostać wykazana odrębnie, z zastrzeżeniem wyjątków określonych przez Europejską Agencję Leków (EMA) lub Paul Ehrlich Institute (PEI). Wyjątki te dotyczą homologicznych grup definiujących alergeny o znaczącej klinicznej reaktywności krzyżowej.</i> • <i>Mieszanie wyciągów alergenowych – nie ma dowodów na to, że mieszanie różnych alergenów przynosi taki sam efekt jak odrębne podawanie poszczególnych alergenów. Mieszanie może spowodować efekt rozcieńczenia i degradację alergenu. Zalecenia EMA pozwalają na stosowanie mieszanych produktów alergenowych reprezentowanych przez źródła alergenów z grup homologicznych. Niedawny raport przygotowany w ramach międzynarodowych warsztatów NIH (National Institute of Allergies and Infectious Diseases) dotyczących immunoterapii alergenami inhalacyjnymi przedstawia koncepcje badań klinicznych, które mogą stanowić uzupełnienie tej ważnej luki w wiedzy na temat AIT.</i> • <i>Produkty dla wskazanych pacjentów (NPP) – w wielu krajach w celu indywidualizacji leczenia stosuje się tzw. produkty dla wskazanych pacjentów. Procedura ta wymaga jednak odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność oraz danych pochodzących z rzeczywistej praktyki</i>

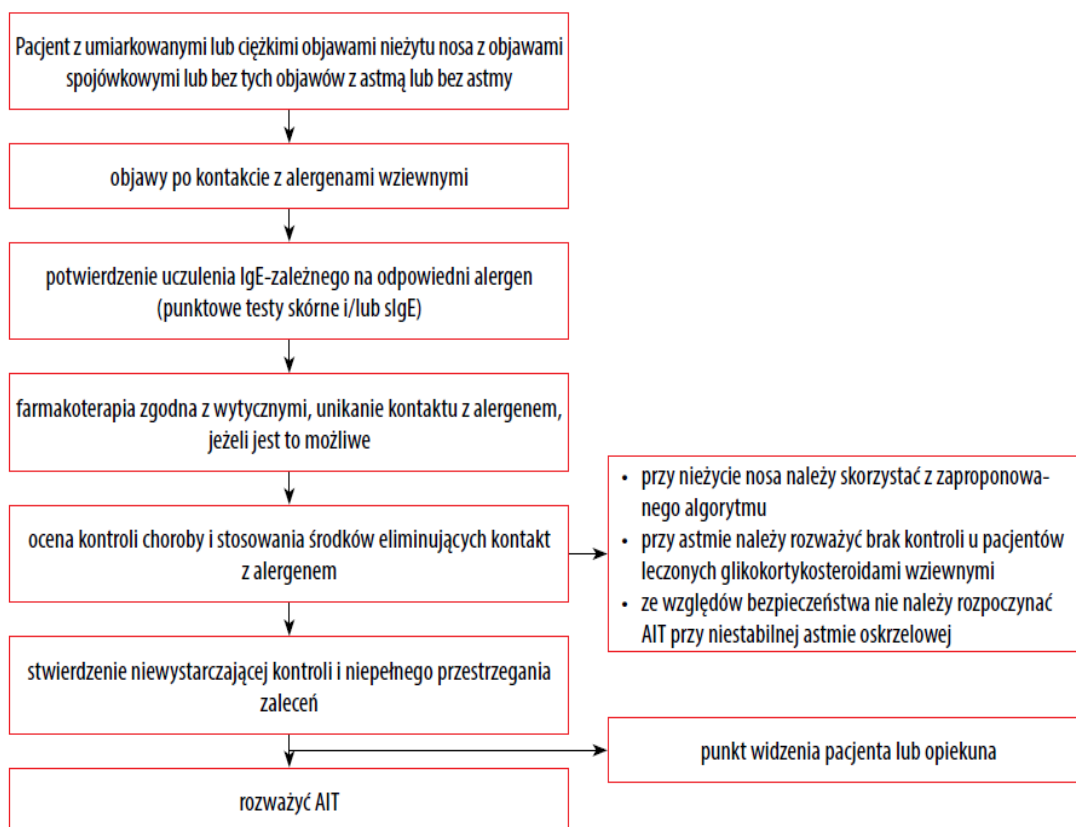
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>klinicznej. NPP są wprowadzane do obrotu jako odstępstwo od przepisów prawa Unii Europejskiej w sprawie ekstraktów alergenowych .</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Pacjenci uczuleni na wiele alergenów – pacjenci są często uczuleni (w mechanizmie IgE-zależnym) na wiele alergenów (tzw. uczulenie wieloważne), ale nie wszystkie z tych uczuleń mogą mieć znaczenie kliniczne. Dlatego istotne jest stosowanie w AIT alergenów wywołujących objawy alergiczne, a nie jedynie uczulenia nieistotne klinicznie. Pojedyncze ekstrakty alergenowe są skuteczne u pacjentów z alergią wieloważną.</i> <p><i>Stratyfikacja pacjentów z alergią przy kwalifikacji do AIT:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Dokładna diagnoza oparta na wywiadzie, punktowych testach skórnych lub obecności swoistych przeciwciał w klasie IgE w surowicy oraz w razie potrzeby na komponentach diagnozie in vitro. W rzadkich przypadkach mogą być potrzebne próby prowokacyjne</i> <i>Potwierdzone wskazania – alergiczny nieżyt nosa i spojówek i/lub astma</i> <i>Objawy alergiczne wywołane przede wszystkim kontaktem z alergenem</i> <i>Stratyfikacja pacjentów – słaba kontrola objawów pomimo odpowiedniej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi, przy przestrzeganiu planu leczenia w sezonie alergicznym i/lub zmiana naturalnej historii choroby alergicznej. Technologia mobilna może mieć kluczowe znaczenie dla stratyfikacji pacjentów (biomarker mHealth)</i> <i>Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu AIT za pomocą odpowiednich badań</i> <i>Wspólne podejmowanie decyzji – punkt widzenia pacjenta (i opiekuna) stanowi istotny element</i> <p><i>Schemat medycyny precyzyjnej (spersonifikowanej) w chorobach alergicznych przedstawia Rysunek 1.</i></p> <p><i>W niektórych przypadkach AIT może być zalecana pacjentom, u których ANN jest kontrolowany za pomocą farmakoterapii, np. tym, u których może wystąpić astma indukowana przez czynniki środowiskowe, np. warunki powstające po burzy. Immunoterapię alergenową należy rozważyć nawet przy umiarkowanej postaci ANN, zwłaszcza (ale nie jedynie) u pacjentów z zaostrzeniami astmy w sezonie pyłkowym i mieszkających w regionach o wysokim zagrożeniu kontaktem z uczulającym pyłkiem roślin.</i></p> <p><i>Immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna, jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii. Najnowsze badanie SLIT i wcześniejsze badanie SCIT z alergenami pyłku traw oraz metaanaliza dostarczyły dowodów na to, że AIT może opóźnić lub zapobiegać rozwojowi astmy u dzieci z nieżytem nosa. Powyższa metaanaliza wykazała jednak zmniejszone krótkoterminowe ryzyko rozwoju astmy z niejasnym efektem w dłuższym czasie. Immunoterapię alergenową można zatem zastosować u dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN, która nie jest kontrolowana za pomocą farmakoterapii. U takich dzieci bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, chociaż konieczne są dalsze badania w tym zakresie.</i></p>
GINA 2024 (Świat)	<p><u>Wytyczne Global Strategy for Asthma Management and Prevention w zakresie postępowania u pacjentów astmatycznych z alergią:</u></p> <p><i>Przed wprowadzeniem specyficznej terapii immunogenowej SCIT u dorosłych lub dzieci z astmą, należy uwzględnić potencjalne korzyści w porównaniu z leczeniem farmakologicznym i unikaniem alergenów, a także ważyć je wobec ryzyka działań niepożądanych oraz niedogodności i kosztów związanych z długotrwałym przebiegiem terapii (zwykle trwającym od 3 do 5 lat), w tym koniecznością co najmniej 30-minutowego monitorowania po każdym wstrzyknięciu (dowód D).</i></p> <p>Immunoterapia podskórna:</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Jeśli immunoterapia alergenowa jest rozważana dla pacjentów z ciężką astmą, należy dokładnie zidentyfikować potencjalne korzyści i ryzyko oraz omówić je w ramach procesu podejmowania wspólnej decyzji. Aby zminimalizować ryzyko poważnych reakcji, SCIT nie powinno być rozpoczynane, dopóki nie zostanie osiągnięta dobra kontrola astmy (kontrola objawów i czynników ryzyka zaostrzeń).</i> <i>SCIT powinno być dostosowane do indywidualnego wzorca uczulenia alergicznego pacjenta. Z uwagi na złożoność przygotowania ekstraktów SCIT i ryzyko poważnych działań niepożądanych, przepisywanie i podawanie SCIT powinno być ograniczone do praktyków specjalnie przeszkolonych i doświadczonych w testowaniu alergicznym oraz formułowaniu i podawaniu SCIT. Iniekcje powinny być podawane tylko w placówkach medycznych, które mają możliwość oraz personel wykwalifikowany w zarządzaniu poważnymi reakcjami alergicznymi/anafilaksją. SCIT należy podawać tylko przy użyciu wysokiej jakości ekstraktów, a tam, gdzie to możliwe, powinny być stosowane standaryzowane ekstrakty.</i> <i>Specjaliści, którzy oferują SCIT, muszą ustalić skuteczne protokoły bezpieczeństwa. Ryzyko poważnych działań niepożądanych jest znacznie zmniejszone przez systemy zapewniające odpowiednią kontrolę po wstrzyknięciach, w tym szkolenie personelu gabinetu w zakresie monitorowania czasu po iniekcjach i monitorowania procesu wypisywania pacjenta.</i> <p><i>Immunoterapia podjęzykowa</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Jak w przypadku każdej terapii, potencjalne korzyści z SLIT dla poszczególnych pacjentów powinny obejmować podejmowanie wspólnej decyzji i być rozważone w kontekście ryzyka działań niepożądanych oraz kosztów dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej.</i> <p>Poziom dowodów:</p> <p>A – Randomizowane badania kontrolowane (RCT), przeglądy systematyczne, dowody obserwacyjne.</p> <p>B – Randomizowane badania kontrolowane (RCT) i przeglądy systematyczne.</p> <p>C – Badania nierandomizowane lub badania obserwacyjne</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	D – Konsensus panelu: Oparty jest na doświadczeniu klinicznym lub wiedzy, która nie spełnia powyższych kryteriów.
ICAR-AR 2023 (Świat)	<p>Wytyczne międzynarodowego konsensusu dot. postępowania w ANN. Poniżej przedstawiono zalecenia dot. immunoterapii alergenowej, podskórnej (SCIT) i podjęzykowej (SLIT):</p> <p>1. Immunoterapia alergenowa (AIT) jest dobrze ugruntowaną interwencją terapeutyczną w leczeniu ANN. Spośród trzech aspektów postępowania w ANN – unikanie, farmakoterapia i AIT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unikanie ekspozycji na alergen jest istotne, ale często niekompletne i trudne do osiągnięcia; • farmakoterapia jest skuteczna w kontrolowaniu objawów, ale nie wpływa na immunopatologię wywołującą objawy ANN ani na jej długoterminowy przebieg; • AIT inicjuje i utrzymuje zmiany immunologiczne. <p>2. W wyniku konsensusu eksperckiego i analizy dostępnych dowodów naukowych, ICAR-AR zdecydowanie zaleca immunoterapię alergenową, zarówno SCIT jak i SLIT (silna rekomendacja):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silna rekomendacja dla SCIT w porównaniu z brakiem terapii; opcja zamiast SLIT (poziom dowodów A); SCIT jest odpowiednią metodą leczenia u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej ulgi w wyniku leczenia objawowego lub którzy preferują tę terapię jako podstawową opcję leczenia, wymagają przedłużonych tygodni leczenia w ciągu roku i/lub chcą rozpocząć leczenie w celu uzyskania korzyści SCIT w odniesieniu do potencjalnej modyfikacji przebiegu choroby. • Silna rekomendacja dla SLIT u pacjentów, którzy nie osiągnęli wystarczającej poprawy w ramach leczenia farmakologicznego (poziom dowodów A); Zalecane stosowanie preparatu SLIT w postaci tabletek lub roztworu wodnego u pacjentów (dorosłych i dzieci) z sezonowym i/lub całorocznym ANN, którzy chcą zmniejszyć objawy i stosowanie leków, a także ewentualnie zmniejszyć skłonność do rozwoju astmy lub nowych uczuleń na alergeny. • Silna rekomendacja dla SLIT w postaci tabletek w ciężkim lub opornym ANN (poziom dowodów A). <p>Poziom dowodów oceniano na wg GRADE.</p>
DGAKI 2022	<p>Wytyczne dotyczące immunoterapii alergenowej w chorobach alergicznych zależnych od IgE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku sezonowego alergicznego nieżyty nosa wywołanego alergią na pyłki traw, immunoterapia alergenowa (AIT), jeśli jest wskazana, powinna być przeprowadzana u dorosłych oraz dzieci/młodzieży tylko przy użyciu produktów o udokumentowanej skuteczności. W przypadku dobrze lub częściowo kontrolowanej sezonowej astmy oskrzelowej spowodowanej alergią na pyłki traw, AIT powinna być stosowana u dorosłych oraz dzieci/młodzieży, gdy jest to wskazane (silna zgoda, 100% porozumienia). • Przy ustalaniu wskazań do rozpoczęcia AIT (terapii immunologicznej alergenowej) należy również uwzględnić kryteria oceny indywidualnej przydatności pacjenta do AIT, a pacjent powinien być zaangażowany w proces podejmowania decyzji dotyczących opieki skoncentrowanej na pacjencie poprzez szczegółowe informacje i działania edukacyjne. (silna zgoda, 100% porozumienie) <p>Wytyczne opracowane w oparciu o konsensus ekspertów.</p>
ARIA-EAACI 2021 (Świat)	<p>Zalecenia dot. ścieżek terapeutycznych z uwzględnieniem AIT wg połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI):</p> <p>1. AIT (SLIT lub SCIT) jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu ANN, zapalenia spojówek i/lub astmy.</p> <p>2. AIT jest jednak droższa niż leczenie objawowe chorób alergicznych (z wyłączeniem leków biologicznych). Zastosowanie AIT jest uzasadnione: (i) u pacjentów z nieżytem nosa niekontrolowanym w inny sposób za pomocą leczenia objawowego lub (ii) jako uzupełnienie regularnego leczenia astmy u pacjentów z astmą kontrolowaną lub częściowo kontrolowaną, uczulonych na roztocze kurzu domowego, w celu zmniejszenia zaostrzeń astmy, ratowania i kontrolowania leków i poprawy jakości życia.</p> <p>3. W chorobach alergicznych stratyfikacja pacjentów jest wymagana w celu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaproponowania odpowiedniej farmakoterapii; • zidentyfikowania najbardziej odpowiednich kandydatów do AIT; • zmniejszenia ilości czasu i zasobów potrzebnych do dopasowania odpowiedniego pacjenta do optymalnego programu zarządzania opieką; • optymalizacji kosztów, ponieważ drogie interwencje terapeutyczne nie są konieczne lub odpowiednie dla wszystkich pacjentów. <p>4. AIT powinna być oferowana pacjentom podlegającym stratyfikacji w chorobie alergicznej.</p> <p>Rysunek poniżej przedstawia schemat ścieżki w zakresie medycyny spersonalizowanej, w immunoterapii alergenowej (ARIA-EAACI 2021):</p>
AAAAI i ACAAI 2020 (USA)	<p>Nieżyt nosa 2020: Aktualizacja wytycznych praktycznych:</p> <p>1. Sugerujemy, aby AIT (podskórna lub podjęzykowa immunoterapia alergenowa w postaci tabletek) była oferowana pacjentom z umiarkowanym/ciężkim alergicznym nieżytem nosa (AR), którzy (1) nie osiągają kontroli objawów poprzez unikanie alergenów i/lub farmakoterapię lub (2) wybierają immunoterapię jako preferowaną metodę leczenia (np. z powodu chęci uniknięcia działań niepożądanych, kosztów lub długoterminowego stosowania farmakoterapii), i/lub (3) pragną skorzystać z potencjalnych korzyści immunoterapii w celu</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zapobiegania lub łagodzenia nasilenia chorób współistniejących, takich jak astma (Siła zalecenia: Warunkowe; poziom dowodów: Umiarkowana)</p> <p>2. Sugerujemy, aby AIT (podskórna lub podjęzykowa immunoterapia alergenowa w postaci tabletek) była rozważana u pacjentów z kontrolowaną łagodną i umiarkowaną astmą współistniejącą z alergicznym nieżytem nosa (AR) (Siła zalecenia: Warunkowe, poziom dowodów: Umiarkowana)</p> <p>Siła rekomendacji: silna, warunkowa</p> <p>Poziom dowodów: wysoki: zalecenie oparte jest na wysokiej jakości dowodach, takich jak liczne wysoko oceniane randomizowane badania kontrolowane, przeglądy systematyczne lub metaanalizy; średni: zalecenie będzie prawdopodobnie oparte na nieco ograniczonych dowodach, takich jak mniejsza liczba lub jakość randomizowanych badań kontrolowanych lub badań kontrolowanych bez randomizacji; niski: zalecenie będzie prawdopodobnie oparte na bardzo słabych dowodach, takich jak badania nieeksperymentalne, rejestry lub badania porównawcze; bardzo niski: zalecenie oparte jest głównie na bardzo słabej jakości badaniach i/lub na opinii ekspertów; bez określenia pewności dowodów: gdy nie istnieją opublikowane badania lub dostępne dowody są bardzo ograniczone i/lub bardzo słabe, opracowano oświadczenie konsensusu bez kategorii pewności dowodów.</p>
EAACI 2018 (Europa)	<p><u>Podsumowanie wytycznych EAACI dotyczących immunoterapii alergenowej w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek.</u></p> <p>- Immunoterapia alergenowa (AIT) powinna być rozważana u pacjentów z objawami silnie sugerującymi alergiczny nieżyt nosa (AR), z towarzyszącym zapaleniem lub bez zapalenia spojówek; dowodami na uczulenie IgE na 1 lub więcej klinicznie istotnych alergenów; oraz umiarkowanymi lub ciężkimi objawami pomimo regularnych strategii leczenia i unikania alergenów.</p> <p>- AIT może być również rozważana w mniej ciężkich przypadkach AR, jeśli pacjent chce skorzystać z długoterminowego efektu immunoterapii na alergiczny nieżyt nosa oraz potencjału zapobiegania astmie w przypadku AIT na pyłki traw.</p> <p>- Potrzebne są bardziej ustandaryzowane produkty z udokumentowaną skutecznością w badaniach klinicznych.</p> <p>- Należy stosować ustandaryzowane produkty AIT, które mają udokumentowaną skuteczność w dokumentacji klinicznej</p> <p>- Zaleca się indywidualną ocenę dowodów na skuteczność przed rozpoczęciem leczenia konkretnym produktem.</p> <p>- Kluczowe przeciwwskazania to: ciężka lub niekontrolowana astma; aktywne, ogólnoustrojowe choroby autoimmunologiczne; aktywna choroba nowotworowa</p> <p>Rekomendacje leczenia:</p> <p>- Stała immunoterapia alergenowa (SCIT) jest zalecana w przypadku sezonowego (B dla dzieci) lub przewlekłego (C dla dzieci) AR w celu uzyskania krótkoterminowego efektu w przypadkach umiarkowanej do ciężkiej choroby.</p> <p>- okołosezonowa SCIT jest zalecana w przypadku sezonowego AR w celu uzyskania krótkoterminowego efektu (B dla dzieci).</p> <p>- Zarówno zmodyfikowane (alergoidy), jak i niemodyfikowane ekstrakty alergenowe SCIT są zalecane w przypadku AR w celu uzyskania krótkoterminowego efektu (B dla dzieci).</p> <p>- Stała immunoterapia alergenowa na pyłki traw (SCIT) jest zalecana w przypadku AR w celu uzyskania krótkoterminowego i długoterminowego efektu (B dla dzieci).</p> <p>- okołosezonowa lub stała immunoterapia podjęzykowa (SLIT) jest zalecana w przypadku sezonowego AR w celu uzyskania krótkoterminowego efektu (A).</p> <p>- SLIT w postaci roztworów wodnych na pyłki może być zalecana w przypadku AR w celu uzyskania krótkoterminowego efektu (B dla dorosłych, A dla dzieci).</p> <p>- Stała immunoterapia alergenowa na pyłki traw (SLIT) w postaci tabletek lub roztworu jest zalecana w przypadku AR w celu uzyskania długoterminowego efektu (A).</p> <p>Zalecenia dotyczące pacjentów:</p> <p>- Pacjentom z polialergią na homologiczne alergeny z tej samej grupy biologicznej można zalecić stosowanie pojedynczego alergenu lub mieszanki homologicznych alergenów, które obejmują wszystkie główne alergeny (A).</p> <p>- Pacjentom z polialergią na alergeny niehomologiczne można zalecić rozpoczęcie AIT od alergenu odpowiedzialnego za większość objawów alergicznego nieżyty nosa lub oddzielne leczenie dwoma najistotniejszymi alergenami (C).</p> <p>- U dzieci w wieku 2-5 lat należy rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko związane z AIT w przypadku AR (D).</p> <p>- AIT można zalecić starszym pacjentom w dobrym stanie zdrowia z AR, u których objawy nie mogą być wystarczająco kontrolowane przez farmakoterapię (A dla SLIT, B dla SCIT).</p> <p>- Jeżeli pacjenci nie rozpoczęli AIT i są w ciąży, zaleca się rozpoczęcie terapii dopiero po zakończeniu ciąży (D).</p> <p>- Pacjentom stosującym SLIT należy zapewnić kontrolę co 3 miesiące, aby maksymalizować przestrzeganie terapii (B).</p> <p>- Aby uzyskać długoterminową skuteczność, zaleca się co najmniej 3 lata terapii (A).</p> <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p>I: przeglądy systematyczne, meta-analizy, badania RCT; II: badania z dwiema grupami, nierandomizowane; III: badania z jedną grupą, nierandomizowane; IV: badania opisowe, które obejmują analizę wyników; V: raporty przypadków i opinie ekspertów, które obejmują literaturę narracyjną, przeglądy i oświadczenia konsensusu</p> <p><u>Stopnie rekomendacji</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>A: spójne badania poziomu I; B: spójne badania poziomu II lub III lub ekstrapolacje z badań poziomu I; C: badania poziomu IV lub ekstrapolacje z badań poziomu II lub III; D: dowody poziomu V lub badania wykazujące niepokojącą niejednoznaczność lub niekonkluzywność na każdym poziomie</p> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p>Silne: dowody z badań o niskim ryzyku stroniczości; Umiarkowane: dowody z badań o umiarkowanym ryzyku stroniczości; Słabe: dowody z badań o wysokim ryzyku stroniczości</p> <p>Rekomendacje są sformułowane zgodnie z siłą rekomendacji: silne: "jest zalecane"; umiarkowane: "może być zalecane"; słabe: "może być zalecane w szczególnych okolicznościach"; negatywne: "nie może być zalecane".</p>

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



Rysunek 1. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergenowej (ARIA 2019-Polska)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

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

Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii					
	Nazwa	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Czy technologia jest refundowana? W ramach jakiego świadczenia?	Krótkie uzasadnienie /referencje
Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów	Oralair	4785 (14,5%)	Trudny do przewidzenia	Nie	Przyjęto grupę 5-18 lat odczulanych w tym wskazaniu na 33 000 (SLIT i SCIT łącznie). Dane nie są precyzyjne i oparte głównie o dane sprzedażowe leku.
	Staloral:	7567 (22,9%)	Trudny do przewidzenia	Nie	
	Grazax	500	Trudny do przewidzenia, ale na pewno wyższy niż aktualny	Nie	
	SCIT (łącznie)	20148 (61%)	Liczba pacjentów leczonych podskórnie może się zmniejszyć na rzecz leczonych podjęzykowo	Refundowany jest Purethal dzieci w wieku 5-17 lat płacą 0 PLN za opakowanie, grupa pacjentów powyżej 18. roku życia 3.20 PLN za opakowanie. Allergovit nie jest refundowany	
Istotne klinicznie punkty końcowe	<p>Zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek oraz zużycia doraźnych leków objawowych ocenianych łącznie. Stosuje się skalę od 0 do 3 punktów dla 6 objawów nosowych i ocznych (maksymalnie 18 punktów) oraz zużycia leków w skali od 0 do 3 punktów, uwzględniając leki przeciwhistaminowe, steroidy donosowe oraz steroidy systemowe</p> <p>2.Zmniejszenie objawów i poprawa kontroli astmy (o ile dotyczy)</p> <p>3.Poprawa jakości życia oceniana przy użyciu zwalidowanych kwestionariuszy</p>				
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<p>1.Nasilenie objawów ocenia się zwykle półilościowo w skali 4-stopniowej – od 0 do 3, w której 0 oznacza brak objawu, a kategorie od 1 do 3 – odpowiednio niewielkie, średnie i duże nasilenie objawu. Objawy ocenia się codziennie, w ciągu tygodnia lub miesiąca. Najczęściej stosuje się skalę objawów dobowych. Dodatkowo można ocenić liczbę dni tzw. dobrych (bez objawów i stosowania leków dodatkowych) i dni tzw. najgorszych (z największym nasileniem objawów).</p> <p>2.Mniejsza duszność lub jej brak, bez odczuwalnych świstów w klatce piersiowej. W ocenie można również posługiwać się liczbą wizyt w POZ, AOS, liczbą hospitalizacji</p> <p>3.Może to być skala wizualno-analogową (visual analogue scale – VAS) w postaci 10-centymetrowej linii, której początek oznacza najgorszą, a koniec (10 cm) – najlepszą jakość życia. Różnica 2 punktów jest istotna.</p>				
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Brak refundacji szczepionek podjęzykowych jest związany ze zmniejszoną dostępnością do odczulania chorych z potwierdzoną alergią na pyłki traw. Liczba odczulanych powinna być większa. Uważam też, że ze względu na okresowe przerwy w dostawach leków pacjenci w Polsce powinni mieć dostęp do kilku preparatów zarówno do podawania podskórnego, jak i podjęzykowego.				
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<p>Refundacja dla szczepionek podawanych podskórnie i podjęzykowo tak, aby była możliwość personalizowania terapii. Tu należy zwrócić uwagę, że według danych światowych immunoterapię alergenową trzeba włączać jak najwcześniej u dzieci, gdyż leczenie to zapobiega pojawianiu się nowych uczuleń, a także stanowi prewencję astmy</p> <p>W polskim systemie ochrony zdrowia leczenie odczulające powinni prowadzić alergolodzy, co zapewni precyzyjną diagnostykę, czasami w oparciu o trudną interpretację badań molekularnych celem uzyskania kontroli choroby i potencjalnych powikłań</p>				
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Grazax w omawianym wskazaniu	Brak				
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Uważam, że ważne jest udostępnienie terapii dla dzieci. Ponadto należy uwzględnić, że dość częste są obawy przed leczeniem iniekcyjnym i częstymi wizytami w placówkach ochrony zdrowia.				

	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii
<p>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p><i>Pacjenci źle zakwalifikowani do terapii, uczuleni na szersze lub inne spektrum alergenów oraz ci, którzy nie będą stosowali terapii przez co najmniej trzy lata</i></p>
<p>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</p>	<p><i>Nie dostrzegam takich problemów</i></p>
<p>Dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie, w tym także dotyczące skuteczności immunoterapii alergenowej w zależności od składu preparatu (wyciąg alergenowy z kilku traw, wyciąg alergenowy z jednej trawy, mieszanka alergoidów pyłków roślin).</p>	<p><i>Wszystkie wymienione składki szczepionek alergenowych w zasadzie są skuteczne w omawianym wskazaniu i zostały stosownie zarejestrowane.. Ponadto są tak długo stosowane, że w aktualnym piśmiennictwie trudno znaleźć przeglądy systematyczne, dotyczące omawianej problematyki.</i></p> <p><i>Poniżej kilka propozycji piśmiennictwa:</i></p> <p>P05239 – pacjenci 5-17 tj. od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia</p> <p><i>Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. J Allergy Clin Immunol. 2011 Jan;127(1):64-71, 71.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.034. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2011 Aug;128(2):436. PMID: 21211642.</i></p> <p><i>grupa pacjentów 5-17</i></p> <p>GT-12 – (pacjenci 5-16)</p> <p><i>Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, Knecht R, Stephan V, Tholstrup B, Weisshaar C, Kaiser F. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2009 Jan;123(1):167-173.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.044. PMID: 19130937.</i></p> <p>P08069 – GAP (pacjenci 5-12)</p> <p><i>Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, Klink R; GAP investigators. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol. 2018 Feb;141(2):529-538.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.014. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28689794.</i></p> <p><i>P08069 – (pacjenci 5-65)</i></p> <p><i>Maloney J, Bernstein DI, Nelson H, Creticos P, Hébert J, Noonan M, Skoner D, Zhou Y, Kaur A, Nolte H. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Feb;112(2):146-153.e2. doi: 10.1016/j.ana.2013.11.018. Epub 2013 Dec 21. PMID: 24468255.</i></p> <p><i>Scaparrotta A, Attanasi M, Petrosino MI, Di Filippo P, Di Pillo S, Chiarelli F. Critical appraisal of Timothy grass pollen extract GRAZAX in the management of allergic rhinitis. Drug Des Devel Ther. 2015 Nov 3;9:5897-909. doi: 10.2147/DDDT.S70432. PMID: 26604688; PMCID: PMC4639524</i></p>
<p>Obecne zalecenia i praktyki lekarskie dotyczące stosowania terapii z wykorzystaniem preparatów Purethal, Grazax, Oralair, Staloral – czy są one stosowane głównie okołosezonowo, czy całosezonowo? Jeśli sezonowo, to ile tygodni przed sezonem wdrażana jest terapia i przez ile miesięcy jest stosowana?</p>	<p><i>Według CHPL, choć terapia może być indywidualizowana:</i></p> <p>Grazax</p> <p><i>Leczenie okołosezonowe, które powinno zostać rozpoczęte co najmniej na 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i kontynuowane w trakcie sezonu pylenia tj. ok 6 miesięcy), a czas trwania leczenia: 3 lata.</i></p> <p>Oralair</p> <p><i>Leczenie powinno być rozpoczęte około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia i powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia.</i></p> <p>Staloral</p> <p><i>W przypadku alergii sezonowej, zaleca się rozpocząć leczenie 2 do 3 miesięcy przed sezonem pylenia i kontynuować aż do końca sezonu.</i></p> <p>Purethal</p> <p><i>Produkt PURETHAL można stosować przed sezonem pylenia lub przez cały rok. Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 0,05 ml (pierwsze wstrzyknięcie), a następnie zwiększa się dawki stopniowo w odstępach tygodniowych do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 0,5 ml (Leczenie początkowe jest zakończone po osiągnięciu maksymalnej dawki. Dalsze postępowanie zależy od wyboru schematu leczenia tzn. czy będzie to immunoterapia skrócona, przedsezonowa czy całoroczna. Immunoterapia skrócona może być zakończona po wykonaniu 6 wstrzyknięć w odstępach tygodniowych.</i></p>

Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	
	<i>Po zakończeniu leczenia początkowego w immunoterapii przedsezonowej i całorocznej podtrzymującej, następne wstrzyknięcia zaleca się co 14 dni. Jeżeli pacjent dobrze toleruje leczenie, po trzecim wstrzyknięciu w cyklu 14 dniowym można odstąpić pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami wydłużyć do 4 tygodni (\pm 2 tygodnie)</i>
Czy pacjenci, którzy byli do tej pory leczeni innymi lekami w ramach terapii podjęzykowej będą mogli zmienić lek w kolejnym roku leczenia w przypadku objęcia refundacją wnioskowanego leku (tj. np. zmiana z preparatu Oralair na Grazax)?	<i>Jest to dopuszczalne. Charakterystyki przedmiotowych produktów leczniczych (podjęzykowych) wskazują, że po roku leczenia brak skuteczności może być wskazaniem do zmiany leku</i>
Czy pacjenci, którzy wcześniej byli leczeni terapią podskórną, mają możliwość rozpoczęcia terapii preparatem podjęzykowym w tym samym wskazaniu?	<i>Jest to również dopuszczalne, ale należy podkreślić, że taki schemat leczenia nie może wynikać z kontynuacji leczenia, ale musi być traktowany jako terapia rozpoczynana de novo</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 137 z 2024 r.), obecnie w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia finansowane ze środków publicznych w Polsce są produkty lecznicze:

- Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml (mieszanki alergoidów pyłku roślin),
- Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml (pojedyncze alergoidy pyłków roślin).

Preparaty Purethal finansowane są w ramach grupy limitowej 214.4 (Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego) za odpłatnością ryczałtową. Zakres wskazań refundacyjnych to: „immunoterapia swoista (leczenie odczulające) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym”. Ponadto preparaty są uwzględnione w wykazie D1 (Leki przysługujące świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia) i w związku z tym wydawane bezpłatnie pacjentom poniżej 18 r.ż.

Z danych pozyskanych z bazy CeZ wynika, iż w 2024 roku dla pacjentów w wieku 5-17 lat wystawiono łącznie 49 309 recept (w tym 1371 pełnopłatnych) dotyczących preparatu Purethal (mieszanki alergoidów pyłku roślin).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Purethal (mieszanki alergoidów pyłku roślin)	<p>Aktualnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w immunoterapii swoistej (leczeniu odczulającym) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego w tym m.in. z pyłków traw, z objawami alergicznego nieżytu nosa i alergicznego zapalenia spojówek jest tylko 1 preparat podawany podskórnie – preparat Purethal®, zawierający mieszanki alergoidów pyłków roślin w postaci zawiesiny. Dostępność tylko jednego refundowanego w odczulaniu na pyłki traw preparatu 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.</p> <p>Przyjęto, że preparat Purethal® będzie stanowił odpowiedni i jedyny refundowany komparator dla standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SQ-T na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżytu 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 skórnym testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.</p> <p>Należy jednak pamiętać, że ze względu na dostępność tylko 1 refundowanego preparatu AIT w odczulaniu na pyłki traw, pacjenci odczulani są również 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®. Przytoczony fakt został uwzględniony w analizie wpływu na budżet tj. konserwatywnie przyjęto, że preparat Grazax® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przejmie część rynku refundowanego preparatu Purethal®, który zgodnie z danymi PEX jest najczęściej stosowanym preparatem w odczulaniu na pyłki traw, oraz część rynku prywatnego, w ramach którego NFZ nie ponosi aktualnie żadnych kosztów związanych z zakupem poszczególnych preparatów</p>	Wybór zasadny

Wybór komparatora jest prawidłowy. Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę, że duży udział rynkowy (wg danych sprzedażowych ok. 40%) we wnioskowanej populacji stanowią preparaty doustne SLIT nabywane w ramach rynku prywatnego. Również ankietowany przez AOTMiT ekspert kliniczny, prof. Karina Jahnz-Różyk, oprócz preparatu Purethal, wskazała produkty Oralair i Staloral (nierefundowane preparaty SLIT) jako technologie aktualnie najczęściej stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

W odpowiedzi na prośbę, wyrażoną w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, o uwzględnienie ww. nierefundowanych terapii jako komparatorów wnioskodawca wyjaśnił: „W przypadku analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet zasadne jest uwzględnienie kosztów związanych ze stosowaniem nierefundowanych preparatów Oralair oraz Staloral 300, gdyż Płatnik pomimo iż nie ponosi kosztów związanych z zakupem tych leków, ponosi koszty związane m.in. z wizytami dotyczącymi stosowania wspomnianych preparatów, co ma na celu jak najdokładniejsze odzwierciedlenie kosztów ponoszonych przez NFZ na leczenie pacjentów w analizowanym stanie klinicznym. Warto podkreślić, że we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych, dotyczących immunoterapii alergenowej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, wyodrębniono jedynie rodzaje poszczególnych immunoterapii tj. immunoterapie podjęzykowe (SLIT) czy immunoterapie podskórne (SCIT), a nie poszczególne preparaty, na podstawie czego można sądzić, że stanowią one jednolitą grupę pod względem aktywności biologicznej co prawdopodobnie przekłada się na ich zbliżone profile skuteczności i bezpieczeństwa. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Grazax i jedynego refundowanego obecnie leku stosowanego w leczeniu nieżytu nosa i zapalenia spojówek (preparatu Purethal® podawanego podskórnie; Obwieszczenie MZ), wywołanego przez pyłki traw, jest zatem wystarczające do przeprowadzenia obiektywnej analizy. Należy pamiętać, że główne różnice w ocenianych technologiach w analizie klinicznej wynikały przede wszystkim z odmiennej drogi podania, co pozwala sądzić, że analiza skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Grazax® w porównaniu do innych preparatów podawanych doustnie nie będzie wносиła wartości dodanej do całego raportu.”

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie produktu leczniczego Grazax oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzanie kryteriów kwalifikacji tak, aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> 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 przeprowadzone w populacji, w której co najmniej 50% pacjentów stanowiły dzieci poniżej 18 roku życia; 	badania przeprowadzone w populacji, w której >50% pacjentów stanowili dorośli powyżej 18 roku życia (z wyjątkiem badań, w których >50% pacjentów stanowili dorośli, ale wyniki raportowano również dla subpopulacji pediatrycznej);	
Interwencja	Grazax, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (<i>Phleum pratense</i>) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny.	niewłaściwa dawka preparatu Grazax;	
Komparatory	Purethal (mieszanka alergoidów pyłków roślin zawieszona do wstrzykiwań).		W związku z nieodnalezieniem badań porównujących Grazax z wybranym komparatorem, do przeglądu włączono badania porównujące Grazax z placebo.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżyciu nosa (ang. total combined score, TCS) w trakcie całego sezonu pylenia traw (ang. grass pollen season, GPS) i szczytowego okresu pylenia traw (ang. peak grass pollen season, pGPS); dobowe nasilenie objawów (ang. daily symptom score, DSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS (tj. sezonu z wysokim poziomem pylenia traw (ang. high-level grass pollen season)); dobowe nasilenie objawów dotyczących nosa (ang. nose daily symptom score, nDSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS; dobowe nasilenie objawów dotyczących oczu (ang. eyes daily symptom score, eDSS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS; dobowe zużycie leków przeciwalergicznym (ang. daily medication score, DMS) w trakcie GPS, pGPS i hGPS; ocena jakości życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżyty nosa i zapalenia spojówek (ang. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ) w trakcie GPS i pGPS; 		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych (± dodatni wynik próby rozkurczowej/ stosowanie ICS); występowanie poszczególnych objawów astmy; ocena objawów ARC za pomocą skali ARC VAS; stosowanie leków ratunkowych; liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe; parametry laboratoryjne. <p>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, sTRAEs) – łącznie i poszczególne; zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) – łącznie i poszczególne; ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, srAEs) oraz zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie; czas do wystąpienia AEs; czas trwania AEs; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; zdarzenia niepożądane wymagające zastosowania epinefryny. 		
Typ badań	<p>Opracowania wtórne z cechami przeglądu systematycznego oraz raporty HTA</p> <p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne fazy II, III lub IV, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną. <p>Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej</p> <p>W przypadku nieodnalezienia pełnotekstowych publikacji, dotyczących badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających opisane powyżej kryteria włączenia, włączano doniesienia opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków); badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych; badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia; badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia; RCT lub opracowania wtórne dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań); badania RWE dla populacji mniejszej niż 100 chorych leczonych analizowaną interwencją i/lub komparatorem u chorych z alergicznym nieżytem nosa ± zapaleniem spojówek wywołanymi przez pyłki traw; nieadekwatny cel badania (np. ocena kosztów czy wpływu na budżet). 	
Inne kryteria	publikacje w językach: angielskim i polskim	publikacje w językach innych niż język polski i język angielski,	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), the Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 21.10.2025 rok. Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), SBU (Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium), AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group). W procesie wyszukiwania korzystano również z: bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach

MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), Cochrane Library, korzystano także z wyszukiwarki Google z zastosowaniem haseł dotyczących immunoterapii podjęzykowej alergii na trawy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11.03.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie RWE opublikowane w formie pełnotekstowej: Gronke 2013, a także przegląd systematyczny Domdey 2019, mający na celu porównanie skuteczności AIT na pyłki traw.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 badania pierwotne z randomizacją porównujące 75 000 SQ-T SLIT (Grazax) z placebo, w tym badania dotyczące sezonowego stosowania tzw. „sezonowe”: P05239, GT-12 i P08067 oraz badania dotyczące przewlekłego stosowania tzw. badania „długookresowe”: GAP. Badanie P08067 obejmowało populację chorych w wieku 5-65 lat. Do analizy wykorzystano jedynie dane raportowane dla subpopulacji pacjentów w wieku 5-18 lat.

Do przeglądu włączono także dodatkowe dowody naukowe, w których raportowano wyłącznie wyniki co najmniej 2 badań RCT włączonych do niniejszej analizy: P05239 + GT-12 (Durham 2014, Nelson 2013, Nelson 2012, P05239 + GT-12 + GAP (Dahl 2016), P05239 + GT-12 + P08067 Durham 2016, Maloney 2015, Nelson 2014, Nolte 2017), P05239 + GT-12 + P08067 +GAP (Halcken 2020), P05239 + P08067 (Hébert 2014).

Do przeglądu włączono badania rejestracyjne P05239, GT-12, P0806, GAP oraz GT-23. Z uwagi na brak pełnotekstowej publikacji dotyczącej badania GT-23, w niniejszej analizie nie uwzględniono opisu tego badania.

Ponadto włączono 10 opracowań wtórnych (CADTH 2014, Aasbjerg 2015, Calderon 2009, Calderon 2011, Devillier 2014, Di Bona 2015, Dranitsaris 2014, Farraia 2022, Meadows 2013, Yang 2023). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki przeglądu CADATH 2014, w którym przedstawiono wnioski specyficzne dla analizowanej populacji chorych, a także przegląd systematyczny Dranitsaris 2014, mający na celu porównanie skuteczności AIT na pyłki traw. Wyniki pozostałych przeglądów opisane zostały w rozdziale 4.1 AKL Wnioskodawcy.

Dodatkowo włączono 2 badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: Kiotseridis 2018 i Gronke 2011.

Nie odnaleziono badań dotyczących komparatora – produktu leczniczego Purethal w analizowanej populacji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 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 rozpoznany dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Charakterystyka badań włączonych do przeglądu została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>P05239</p> <p>Blaiss 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Merck & Co</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne fazy III z grupą kontrolną w postaci placebo</p> <p><u>Typ hipotezy:</u></p> <p>bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>ok. 23 tyg. (GPS –mediana: 56 dni w grupie 75 000 SQ-T SLIT; 57 dni w grupie PLA)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u></p> <p>Kwiecień 2008 - wrzesień 2009</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 75 000 SQ-T SLIT: 175 Placebo: 169 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek: od 5 do <18 lat Kliniczna historia alergicznego nieżyty nosa i spojówek: wywołanego trawą (z astmą lub bez), zdiagnozowanego przez lekarza oraz leczenie tej choroby podczas poprzedniego sezonu pylenia trawy (GPS). Pozytywny wynik testu skórnoego: Test skórny na P. pratense z wynikiem wskazującym na średnicę bąbla ≥ 5 mm większą niż kontrola po 15-20 minutach. Dodatni wynik swoistego IgE: IgE przeciwko P. pratense (\geq IgE Klasa 2) podczas wizyty przesiewowej. Wartość FEV1: $\geq 70\%$ wartości przewidywanej podczas wizyty przesiewowej. Testy laboratoryjne i parametry życiowe w granicach normy lub klinicznie akceptowalne przez badacza/sponsora. Konieczna antykoncepcja w przypadku kobiet w wieku rozrodczym Negatywny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie atopowe zapalenie skóry kobiety karmiąca piersią, w ciąży lub planujące ciążę leczenie immunoterapią alergenami pyłków traw lub jakimkolwiek innym alergenem w ciągu 5 lat przed wizytą przesiewową udokumentowana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja na składniki IMP (z wyjątkiem Phleum pratense), leki ratunkowe lub epinefrynę do wstrzyknięć klinicznie istotna choroba lub sytuacja, inna niż choroba badana, która, zdaniem badacza, może zakłócić ocenę badania lub optymalne uczestnictwo w badaniu: nadciśnienie leczone beta-blokerami, choroba wieńcowa, arytmia, udar mózgu, schorzenia wymagające stosowania beta-blokerów stosowanie leków badawczych w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową. uczestnictwo w innym badaniu klinicznym osoby, które nie mogą lub nie chcą stosować epinefryny do wstrzyknięć narażenie na rozwój działań niepożądanych po podaniu epinefryny <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>N=375</p> <p>Grupa badana: 75 000 SQ-T SLIT, N=175</p> <p>Grupa kontrolna: PLA, N=169</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Łączna skala punktowa (TCS), będąca sumą średniej dziennej skali objawów nieżyty nosa i spojówek (DSS) oraz średniej dziennej skali stosowania leków (DMS) w całym sezonie pylenia trawy (GPS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia wartość DSS w całym GPS. Średnia wartość DMS w całym GPS. Łączna średnia tygodniowych wyników weryfikowanych kwestionariuszy jakości życia w alergicznym nieżycie nosa i spojówek (RQLQ): Dla dzieci w wieku 6- <11 lat (Juniper Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). Dla młodzieży w wieku 12-18 lat (Adolescent RQLQ). Poziom swoistych przeciwciał IgG4 dla Phl p 5 (w miligramach specyficznego antygeny na litr) przed i w trakcie GPS. Poziom czynnika blokującego IgE przed i w trakcie GPS. Średnie wartości DSS i DMS podczas szczytu sezonu pylenia trawy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>GT-12</p> <p>Bufe 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck & Co</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, badanie fazy III z grupą kontrolną w postaci placebo</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> ok. 29 tyg.: GPS: średnio 81,4 dnia (SD=23,9 dni; zakres 42-126 dni); pGPS: średnio 17,1 tyg. (zakres: 7,9-23,4 tyg.); hGPS: średnio 32,4 dni (SD=25,4 dni; zakres 4-92 dni).</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Leczenie rozpoczęto co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem sezonu pylenia trawy w 2007 roku i kontynuowano przez cały sezon</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 75 000 SQ-T SLIT (Grazax): 126 Placebo: 127 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chłopcy i dziewczęta w wieku 5-16 lat kliniczna historia kataru siennego wywołanego pyłkami trawy. pozytywny wynik testu skórniego na Phleum pratense pozytywny wynik swoistej IgE przeciwko Phleum pratense <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Historia objawów kataru siennego (i/lub astmy) wywołanych innym alergenem niż Phleum pratense podczas lub nakładających się na sezon pylenia trawy. Historia całorocznego kataru siennego (i/lub astmy), wymagającego leczenia z powodu alergenu, na który dziecko jest regularnie narażone. Historia ciężkiej astmy. Obecne ciężkie atopowe zapalenie skóry. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnie DSS (w tym objawy dotyczące nosa i oczu) i DMS w trakcie całego GPS. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> łączny wynik DSS i DMS zdarzenia niepożądane w tym występowanie objawów astmy stosowanie leków objawowych objawy astmy i stosowanie leków globalna ocena skuteczności leczenia działania niepożądane ocena immunologiczna
<p>P08067</p> <p>Maloney 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ALK-Abelló A/S</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie fazy III z grupą kontrolną – placebo</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Co najmniej 12 tyg. przed GPS i cały GPS tj. ok. 54 dni</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Czerwiec 2011 – sierpień 2012</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 75 000 SQ-T SLIT (Grazax/Grastek): 5-18 lat: 143 Placebo: 5-18 lat: 141 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kliniczna historia alergicznego nieżytu nosa i spojówek wywołanego trawą (z astmą lub bez niej). pozytywny wynik testu skórniego na Phleum pratense). dotatni wynik swoistej IgE przeciwko Phleum pratense FEV1 co najmniej 70% wartości przewidywanej. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Historia kliniczna objawowego sezonowego nieżytu nosa i/lub astmy spowodowana innym alergenem w trakcie lub potencjalnie pokrywającym się z sezonem pylenia trawy (GPS). Historia kliniczna znaczącego objawowego całorocznego nieżytu nosa i/lub astmy spowodowanego alergenem, na który uczestnik jest regularnie narażony. Leczenie immunosupresyjne w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową. Historia kliniczna ciężkiej astmy. Historia anafilaksji z objawami kardio-respiracyjnymi. Historia stosowania epinefryny do wstrzyknięć. Historia przewlekłej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. Historia kliniczna przewlekłego zapalenia zatok w ciągu 2 lat przed wizytą przesiewową. Obecne ciężkie atopowe zapalenie skóry. Karmienie piersią, ciąża lub planowanie ciąży. Leczenie immunoterapią alergenami pyłków traw przez więcej niż 1 miesiąc w ciągu 5 lat przed wizytą przesiewową. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średni łączny wynik dziennego objawu nieżytu nosa i spojówek (DSS) oraz dziennego wyniku stosowania leków na nieżyt nosa i spojówek (DMS) przez cały sezon pylenia trawy (GPS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia punktacja objawów nieżytu nosa i spojówek (DSS) przez cały sezon pylenia trawy (GPS) Średnia łączna punktacja objawów nieżytu nosa i spojówek (DSS) oraz punktacja stosowania leków na objawy nieżytu nosa (DMS) w szczytowym okresie GPS Średnia punktacja kwestionariusza jakości życia w przypadku nieżytu nosa i spojówek (RQLQ12+) u uczestników ≥12 lat w szczytowym okresie GPS Średnia punktacja DMS na objawy nieżytu nosa przez cały sezon GPS Średnia punktacja DSS na objawy nieżytu nosa w szczytowym okresie GPS Średnia punktacja DMS na objawy nieżytu nosa w szczytowym okresie GPS Średnia całkowita punktacja kwestionariusza jakości

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Trwające leczenie jakiegokolwiek specyficzną immunoterapią w czasie wizyty przesiewowej. • Znana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja na składniki leku badawczego (z wyjątkiem Phleum pratense), leki ratunkowe lub epinefrynę do wstrzyknięć. • Jakiegokolwiek klinicznie istotna choroba lub sytuacja poza badaną chorobą, która, według opinii badacza, mogłaby zakłócić ocenę badania lub optymalne uczestnictwo w badaniu. • Używanie jakichkolwiek leków badawczych w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową. • Brak możliwości spełnienia wymagań dotyczących odstawienia leków. • Niska szansa ukończenia badania z jakiegokolwiek powodu, lub przewidywana podróż przez długie okresy czasu w trakcie GPS, co zdaniem badacza może skompromitować dane. • Klinicznie istotna nieprawidłowość w parametrach życiowych lub wynikach laboratoryjnych, które uniemożliwiają udział w badaniu. <p><u>Liczba pacjentów</u> N=1501</p> <ul style="list-style-type: none"> • W tym pacjenci w wieku poniżej 18 lat: N=283 (18,9%) <p>Grupa badana: 75 000 SQ-T SLIT, N=752</p> <p>W tym pacjenci w wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-11: N=60 (8%) • 11-18: N=83 (11%) <p>Grupa kontrolna: PLA, N=749</p> <p>W tym pacjenci w wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-11: N=52 (7%) • 11-18: N=89 (12%) 	<p>życia w przypadku nieżyty nosa i spojówek (PRQLQ) w szczytowym okresie GPS dla uczestników w wieku od 6 do <12 lat</p>
<p>GAP</p> <p>Valovirta 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ALK-Abelló A/S</p>	<p>Międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, badanie fazy III z grupą kontrolną w postaci placebo</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 lata leczenia i 2 lata obserwacji</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Styczeń 2010 – wrzesień 2015</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 000 SQ-T SLIT (Grazax): 398 • Placebo: 414 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci w wieku 5–12 lat. • Klinicznie istotna historia alergicznego nieżyty nosa wywołanego pyłkiem trawy (ARC). • Leczenie objawowe podczas GPS 2009 i 2010. • Pozytywny wynik testu skórniego (średnica bąbla ≥ 3 mm) na Phleum pratense*. • Pozytywny wynik testu na swoiste przeciwciała IgE (sIgE) przeciwko *P. pratense (IgE klasy 2 lub wyższej; $\geq 0,70$ kU/L). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotna historia objawowego sezonowego alergicznego nieżyty nosa i/lub zapalenia spojówek wywołanych alergenem innym niż trawa, nakładająca się na okres GPS. • Klinicznie istotna historia objawowego całorocznego 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do wystąpienia astmy. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do wystąpienia astmy w trakcie GPS. • Status astmy (tak/nie) na końcu leczenia. • Status astmy (tak/nie) na zakończenie badania. • Średni wynik na skali wizualno-analogowej (VAS) wskazujący na objawy nieżyty nosa i zapalenia spojówek.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek wywołanych alergenem, na który pacjent jest regularnie narażony.</p> <ul style="list-style-type: none"> Niemożliwość przeprowadzenia powtarzalnych testów czynności płuc. Obecna astma lub historia astmy, oceniana klinicznie na podstawie historii leczenia i wyników funkcji płuc. Wcześniejsze leczenie immunoterapią z użyciem alergenu pyłku trawy lub alergenu krzyżowo reaktywnego. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa badana: 75 000 SQ-T SLIT: N=398 Placebo: N=414</p>	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Wszystkie 4 badania RCT charakteryzowały się wysoką jakością, otrzymały 5 pkt w skali Jadad.

Wszystkie 4 badania RCT włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny dotyczącej selektywnego raportowania w badaniu P08067 – w ramach zidentyfikowanych publikacji, dotyczących badania, autorzy nie raportowali wyniku przyjętego punktu końcowego, jakim jest ocena jakości życia dzieci z nieżytem nosa w populacji pacjentów w wieku 6-12 lat. W badaniach GT-12 i GAP ponadto nie podano wyraźnej informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki, jednakże z uwagi na to, że obydwa badania były podwójnie zaślepienie można przyjąć, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze wspomnianą domeną jest niskie.

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość przeglądów: Calderon 2011 i Meadows 2013 - oceniono jako wysoką, CADTH 2014, Di Bona 2015, Farraia 2022, Yang 2023 – jako niską, a pozostałych opracowań jako krytycznie niską.

Wnioskodawca dokonał oceny badań skuteczności praktycznej w oparciu o skalę NICE dla badań jednoramiennych. Jakość badania Gronke 2011 została oceniona jako umiarkowana (5/8 pkt), a jakość badania Kiotseridis 2018 jako dobra (6/8 pkt). W obydwu badaniach nie przedstawiono wyraźnego spisu kryteriów włączenia i wykluczenia, nie odnaleziono również wzmianki o tym, że pacjenci byli rekrutowani kolejno. W badaniu Gronke 2011 nie uwzględniono ponadto klarownych definicji raportowanych punktów końcowych.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. *Badanie Gronke 2011, włączone w ramach oceny efektywności praktycznej preparatu Grazax® w analizowanej populacji chorych, zostało przedstawione wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, a co za tym idzie uwzględniało mniejszą liczbę danych takich jak m.in. brak przedstawienia szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Wnioskodawca włączył do przeglądu wyniki badania Gronke z 2011 roku, powołując się jedynie na abstrakt tej publikacji. Należy jednak zauważyć, że wyniki tego badania zostały opublikowane w formie pełnotekstowej w 2013 roku: Gronke C, (2013) Treatment with the SQ-Standardised Grass Allergy Immunotherapy Tablet is well Tolerated in Children, Adolescents and Adults in Real Life Application-A Non-Interventional Observational Study. J Allergy Ther 4: 146. doi:10.4172/2155-6121.1000146.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak jakichkolwiek badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego dla preparatu Purethal®, tym samym uniemożliwiając przeprowadzenie porównania analizowanej interwencji (75 000 SQ-T SLIT) z wybranym komparatorem w analizowanej populacji chorych.
2. Wszystkie 4 badania RCT włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny dotyczącej selektywnego raportowania w badaniu P08067 – w ramach zidentyfikowanych publikacji, dotyczących badania, autorzy nie raportowali wyniku przyjętego punktu końcowego, jakim jest ocena jakości życia dzieci z nieżytem nosa w populacji pacjentów w wieku 6-12 lat. W badaniach GT-12 i GAP ponadto nie podano wyraźnej informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki, jednakże z uwagi na to, że obydwa badania były podwójnie zaślepienie można przyjąć, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze wspomnianą domeną jest niskie.
3. Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, podczas gdy we włączonych badaniach udział wzięli pacjenci o nieco zawężonym bądź rozszerzonym przedziale wiekowym tj. w badaniu P05239 udział wzięli pacjenci w wieku 5-17 lat, w badaniu GT-12 - 5-16 lat, w badaniu P08067 – 5-65 lat, a w badaniu GAP dzieci w wieku 5-12. Z uwagi na to, w przypadku badania P08067, w ramach niniejszej analizy wykorzystano jedynie wyniki dotyczące populacji chorych w wieku 5-18 lat (randomizacja była stratyfikowana m.in. ze względu na wiek – 5-18 lat i 18-65 lat). W przypadku pozostałych badań uznano, że mieszczące się w granica 0-6 lat zawężenie wiekowe populacji nie będzie miało znaczącego wpływu na wyniki całej analizy, zwłaszcza po uwzględnieniu faktu, że w zależności od badania wiek kwalifikacji chorego był nieco różny, a sumarycznie obejmują one cały przekrój wiekowy wnioskowanej populacji (tj. 5-18 lat).
4. W ramach oceny niektórych parametrów, wyniki badań P05239 i GT-12 poddano metaanalizie. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz należy interpretować ostrożnie, ze względu na zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami takie jak na przykład: różnica w definicji „dodatniego wyniku testu skórniego na pyłek *P. pratense*” – w badaniu P05239 średnica bąbla >5 mm, a w badaniu GT-12 średnica bąbla >3 mm (co może prowadzić do uzyskania w badaniu P05239 wrażliwszej populacji) oraz brak kryterium włączenia ze względu na poziom FEV1 w badaniu GT-12, a które w badaniu P05239 obejmowało włączanie pacjentów z FEV1 na poziomie $\geq 70\%$ wartości należnej. Średni wiek chorych w obu badaniach był zbliżony tj. odpowiednio 12 lat i 10 lat. W badaniu GT-12 średnio większy odsetek pacjentów niż w badaniu P05239 chorował na astmę (odpowiednio ok. 42% vs 26%).
5. W przypadku badania P08067, dla populacji pediatrycznej raportowano tylko 1 wynik dotyczący oceny skuteczności. Pozostałe wyniki raportowano dla populacji w wieku 5-65 lat, w której dzieci stanowiły ok 19% chorych. W badaniu nie uwzględniono szczegółowej charakterystyki populacji wiekowej od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.
6. W badaniach GT-12 i GAP – w populacji chorych poddanych randomizacji. W przypadku badania GAP niektóre z wyników raportowano również w populacji chorych, którzy odbyli wywiad przeprowadzony w trakcie wizyty zimowej w 5. roku okresu obserwacji, który dotyczył historii leczenia astmy, bądź w różnych subpopulacjach m.in. dotyczących chorych ze zdiagnozowaną astmą lub bez.
7. W badaniach GT-12 i GAP – w populacji chorych poddanych randomizacji. W przypadku badania GAP niektóre z wyników raportowano również w populacji chorych, którzy odbyli wywiad przeprowadzony w trakcie wizyty zimowej w 5. roku okresu obserwacji, który dotyczył historii leczenia astmy, bądź w różnych subpopulacjach m.in. dotyczących chorych ze zdiagnozowaną astmą lub bez.
8. Analizy dotyczące bezpieczeństwa w badaniach P05239 i GT-12 przeprowadzono w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. W analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono wyników raportowanych w badaniu P08067, ponieważ dotyczyły one szerszej populacji chorych (w wieku od 5. do 65. roku życia). W przypadku badania GAP, bezpieczeństwo oceniano w populacji FAS, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.
9. Większość pacjentów w badaniach P05239, P08067 i GAP była uczulona nie tylko na pyłki traw, ale również inne alergeny, co mogło zaburzać wyniki analiz. W badaniu GT-12 nie uwzględniono informacji o nadwrażliwości na inne alergeny niż pyłki traw. Ponadto, we wszystkich badaniach włączonych do analizy brakowało pomiaru oraz kontroli ekspozycji na pyłki traw u poszczególnych chorych, różniącego się nie tylko ze względu na występowanie sezonu pylenia traw, ale także m.in. zamieszkiwany teren miejski/wiejski, stosowanie filtrów pyłków w autach i klimatyzacje. Inne czynniki takie jak np.: częste

przebywanie na dworze, szczególnie w bliskości obszarów pylenia traw, otwierania okien w ciągu dnia czy suszenie prania na zewnątrz również mogły zakłócać wyniki badań (Szczekliki 2022).

10. W przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było odczytanie danych z wykresów, w związku z czym wyniki tych analiz należy interpretować ostrożnie. Ponadto, w analizie przedstawiono wyniki dla kilku punktów końcowych ocenianych post-hoc, co również należy interpretować z ostrożnością.

11. W badaniu P05239 rzadziej stosowano leki doraźne w porównaniu do badania GT-12 i badania dotyczącego stosowania preparatu Grazax u dorosłych (Dahl 2006). Nasilenie objawów (i w konsekwencji konieczność stosowania leków ratunkowych) jest związana z ekspozycją na pyłki traw (Altintas 2004). W badaniu P05239 średnia i maksymalna liczba pyłków była względnie w trakcie GPS w odniesieniu do wymienionych powyżej badań, z tego względu zapotrzebowanie na leki ratunkowe było stosunkowo niskie.

12. Badanie Gronke 2011, włączone w ramach oceny efektywności praktycznej preparatu Grazax® w analizowanej populacji chorych, zostało przedstawione wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, a co za tym idzie uwzględniło mniejszą liczbę danych takich jak m.in. brak przedstawienia szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Skale objawów i zużycia leków nie zostały zwalidowane, a kliniczne znaczenie zaobserwowanych różnic nie jest jasne. Pacjenci byli zobowiązani do rejestrowania swoich objawów oraz stosowania leków ratunkowych w codziennych zapisach w dziennikach. Stopień, w jakim pacjenci przestrzegali zasad wypełniania dzienników, nie jest jasny.
2. W zależności od podejścia do analiz danych, pacjenci musieli mieć tylko jedno zarejestrowane DSS lub DMS, aby zostać uwzględnionymi w analizach. Ilość brakujących danych dla poszczególnych pacjentów nie jest znana; zauważono jednak, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizach była konsekwentnie mniejsza niż liczba pacjentów losowo przydzielonych do badania (w badaniu P05239 do badania włączono: SLIT – 173, PLA -167, podczas gdy analizie poddano: SLIT-149, PLA 158). Brakujące dane, zarówno na poziomie obserwacji, jak i pacjenta, mogły wprowadzić błąd do wyników.
3. Wyniki RQLQ (wskaźnik jakości życia związanej ze zdrowiem) zostały przedstawione w jednym badaniu P05239 (z badania P08067 nie wyodrębniono wyników dla populacji pediatrycznej), gdzie wykazano istotną statystycznie poprawę wyników jakości życia mierzonych kwestionariuszem RQLQ. Jednak w badaniu jedna z domen dotycząca emocji nie była badana w grupie dzieci w wieku 6-12 lat. Wytyczne WAO podkreślają, że skupienie się jedynie na manifestacjach klinicznych (objawy ze strony oczu, nosa, płuc) może nie odzwierciedlać całkowitego obciążenia chorobami alergicznymi, ponieważ obecnie istnieją dowody, że alergia to choroba systemowa, prowadząca do objawów niespecyficznych dla narządów, takich jak zmęczenie czy brak koncentracji. Wyniki badania P05239 dotyczące jakości życia nie zawierają danych ze wszystkich domen dla całej populacji badanej, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.
4. W analizach wykryto błędy raportowania z danych zawartych w publikacjach źródłowych z zakresie wartości p oraz MDp (tabela 25, str. 89). Wnioskodawca w obliczeniach SD dla TCS z badania P05239 uwzględnił liczbę osób w grupach badanych, zamiast liczby osób włączonych do analizy.
5. Wnioskodawca podsumowując wyniki przeglądu systematycznego CADTH, stwierdza, że leczenie sezonowe preparatem 75 000 SQ-T SLIT prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia stosowania leków ratunkowych w trakcie sezonu pylenia traw (GPS) zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Jednakże, wyniki jednego z badań, P05329, nie wykazały istotności statystycznej w tym zakresie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania sezonowe

Skuteczność stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny w porównaniu z placebo oceniono w badaniach sezonowych P05239, P08067 oraz GT-12 a także w badaniu długookresowym GAP. W przypadku badania P08067, dla analizowanej subpopulacji chorych w wieku 5-18 lat dostępny jest tylko 1 wynik. Czas trwania leczenia wynosił ok. 20 tyg. w

badaniu P08067, 23 tyg. w badaniu P05239 oraz 29 tyg. w badaniu GT-12. Badanie GAP trwało 3 lata z 2-letnim okresem obserwacji. W analizie klinicznej wnioskodawcy ze względu na charakter badania i zastosowaną w nim analizę statystyczną odstąpiono od samodzielnego obliczania parametrów dla porównania 75 000 SQ-T SLIT vs PLA.

Łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków przeciwalergicznych (TCS)

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach P05239 oraz P08069 była łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków przeciwalergicznych (ang. *total combined score*, TCS) w trakcie całego sezonu pylenia traw (ang. *grass pollen season*, GPS) i szczytowego okresu pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*, pGPS).

W badaniu **P05239** średnie wyniki TCS (Tabela 11) dla całego okresu GPS wyniosły 4,62 w grupie SLIT oraz 6,25 w grupie placebo, co stanowiło istotną statystycznie poprawę o 26% w grupie leczonej 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo ($p = 0,001$). Poprawa średniego wyniku TCS w szczytowym okresie GPS (pGPS) w grupie leczonej 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo wyniosła 31%, wynik był statystycznie istotny ($p < 0,001$).

Tabela 11. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Średnie (SD) nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych (TCS) w badaniu P05239 (Blaiss 2010).

	Ni/Nk #	Średnia (SD)		p	Procentowa poprawa (różnica średnich względem PLA)	MD [95%CI]
		75 000 SQ-T SLIT	PLA			
GPS*	173/ 167	4,62 (6,10)	6,25 (6,28)	0,001	26	-1,63 [-2,60; -0,66]
pGPS*	173/ 167	4,73 (7,32)	6,85 (7,54)	<0,001	31	-2,12 [-3,30 to -0,95]

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); pGPS – szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*); MD [95%CI] – średnia różnica pomiędzy grupami (ang. *mean difference*), SD – odchylenie standardowe, PLA – placebo, Ni/Nk – liczebność w grupie interwencji/komparatora, # Liczba uczestników uwzględnionych w analizie: grupa 75 000 SQ-T SLIT, n = 149; grupa placebo, n = 158, *Wynik skorygowano za pomocą modelu ANOVA, uwzględniając obecność astmy, przyporządkowanie do grupy oraz miejsce leczenia.

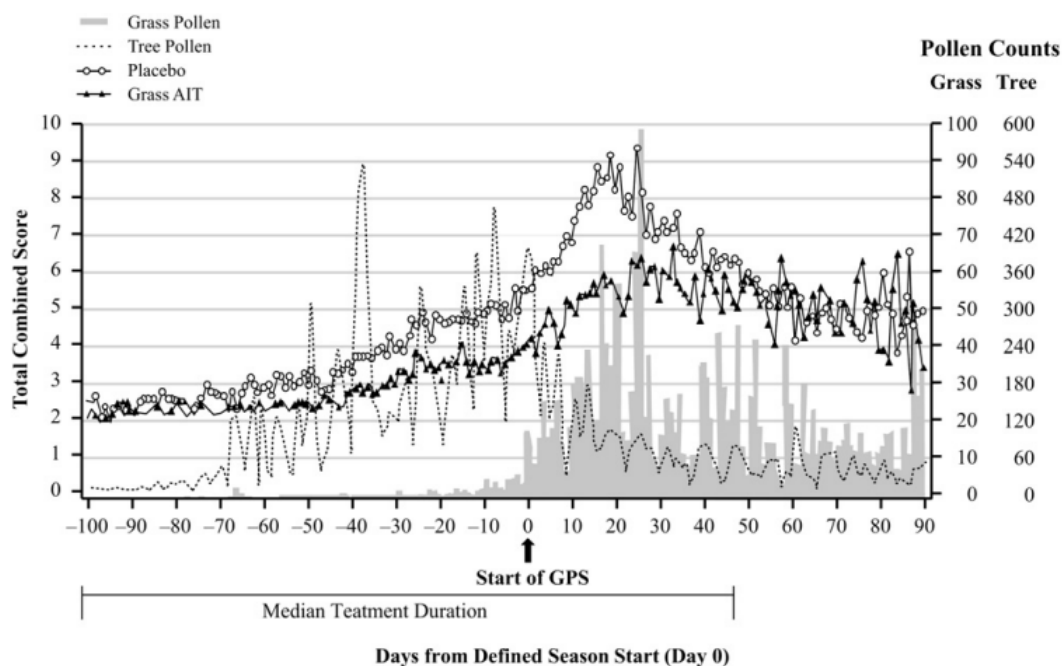
W badaniu **P08067** wykazano poprawę w medianie wyników TCS w populacji w wieku 5 – <18 lat w ciągu całego sezonu GPS o 32% w grupie SLIT w porównaniu do placebo ($p = 0,02$).

Tabela 12. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Mediana nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznych (TCS) w badaniu P08067 (Maloney 2014).

	Ni/Nk	Mediana		p	Procentowa poprawa (różnica median względem PLA)	MD [95%CI]
		75 000 SQ-T SLIT	PLA			
GPS (5-<18 lat)	123/127	2,77	4,09	0,02	32	-1,32 [-1,9; -0,1]

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); MD [95%CI] – średnia różnica pomiędzy grupami (ang. *mean difference*), SD – odchylenie standardowe, PLA – placebo, Ni/Nk – liczebność w grupie interwencji/komparatora

Mediana trwania GPS w badaniu P05239 wynosiła 56 dni w grupie 75 000 SQ-T SLIT i 57 dni w grupie placebo. Średnia liczba pyłków traw wynosiła 28 ziaren na metr sześcienny dziennie (z/m^3), a na początku GPS obecne były także pyłki drzew. Wielu uczestników (grupa SLIT – 68%; grupa placebo – 65%) było wrażliwych na alergeny drzew. Wysokie stężenia pyłków drzew nie miały wpływu na wyniki dotyczące objawów i zużycia leków w grupie leczonej SLIT (Rysunek 2).



Rysunek 2. Zmiana wyniku TCS oraz liczby pyłków traw (z/m^3) w czasie ważone liczbą narażonych osób w badaniu P05239 (Blais 2010).

W badaniu GT-12 nie raportowano danych dotyczących TCS.

Dobowe nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i/ lub zapalenia spojówek (DSS)

W badaniu P05239 średnie wartości DSS w ciągu całego sezonu GPS wynosiły 3,71 w grupie 75 000 SQ-T SLIT i 4,91 w grupie placebo, co odpowiadało istotnej statystycznie poprawie w grupie badanej w porównaniu do grupy placebo o 25% ($p = 0,005$). Natomiast średnie wartości DSS w pGPS wynosiły 3,81 w grupie 75 000 SQ-T SLIT i 5,30 w grupie placebo, co odpowiadało istotnej statystycznie poprawie w grupie badanej w porównaniu do grupy placebo o 28% ($p < 0,001$). Powyższe dane przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Dobowe nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i/ lub zapalenia spojówek (DSS) w badaniu P05239 (Blais 2010).

	Ni/Nk #	Średnia (SD)		p	Procentowa poprawa (różnica średnich względem PLA)	MD [95%CI]
		75 000 SQ-T SLIT	PLA			
GPS*	173/ 167	3,71 (4,88)	4,91 (5,03)	0,005	25	-1,20 [-1,95; -0,45]
pGPS*	173/ 167	3,81 (4,88)	5,30 (5,03)	< 0,001	28	-1,49 [-2,30; -0,67]

GPS - sezon pylenia traw (ang. grass pollen season); MD [95%CI] – średnia różnica pomiędzy grupami (ang. mean difference), SD – odchylenie standardowe, PLA – placebo, Ni/Nk – liczebność w grupie interwencji/komparatora.

W badaniu P08067 nie przedstawiono wyników DSS dla populacji w wieku 5 – <18 lat.

W badaniu GT-12 wykazano, że leczenie 75 000 SQ-T SLIT prowadziło do statystycznie istotnej poprawy wyniku DSS w porównaniu do placebo, zarówno podczas GPS (poprawa o 24%, $p = 0,0195$), pGPS (poprawa o 25%, $p = 0,0139$) oraz hGPS (poprawa 28%, $p < 0,001$) (Tabela 14).

Tabela 14. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe. Dobowe nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i/ lub zapalenia spojówek (DSS) w badaniu GT-12 (Bufe 2009).

	Ni/Nk #	Mediana		p	Procentowa poprawa (różnica w medianach względem PLA)	MD [95%CI]
		75 000 SQ-T SLIT	PLA			
GPS	117/121	2,13	2,80	0,0195	24	-0,66 [-1,16; -0,14],

	Ni/Nk #	Mediana		p	Procentowa poprawa (różnica w medianach względem PLA)	MD [95%CI]
		75 000 SQ-T SLIT	PLA			
pGPS	117/121	2,93	3,93	0,0139	25	-1,09 [-1,71; -0,46]
hGPS	117121	2,71	3,75	0,0071	28	-0,93 [-1,65; -0,21]

GPS - sezon pylenia traw (ang. grass pollen season); pGPS – szczytowy okres pylenia traw (ang. peak grass pollen season); MD [95%CI] – średnia różnica pomiędzy grupami (ang. mean difference), SD – odchylenie standardowe, PLA – placebo, Ni/Nk – liczebność w grupie interwencji/komparatora

Dobowe nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (nDSS)

W przeprowadzonej analizie skuteczności zaobserwowano, że mediana nDSS była istotnie statystycznie niższa w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo podczas całego GP, pGPS i hGPS.. Wyniki przedstawia Tabela 15.

W badaniach P05239 i P08067 nie przedstawiono wyników nDSS.

Tabela 15. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe GT-12. Dobowe nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (nDSS) (Bufe 2009).

	Ni/Nk #	Mediana		p	Procentowa poprawa (różnica w medianach względem PLA)	MD [95%CI]
		75 000 SQ-T SLIT	PLA			
GPS	117/121	1,60	2,08	0,0461	23	-0,37 [-0,80; 0,06]
pGPS	117/121	2,20	2,73	0,0199	20	-0,63 [-1,18; -0,08]
hGPS	117121	2,04	2,73	0,0163	25	-0,61 [-1,13; -0,09]

GPS - sezon pylenia traw (ang. grass pollen season); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. high-level grass pollen season); pGPS – szczytowy okres pylenia traw (ang. peak grass pollen season), MD [95%CI] – średnia różnica pomiędzy grupami (ang. mean difference), SD – odchylenie standardowe, PLA – placebo, Ni/Nk – liczebność w grupie interwencji/komparatora.

Dobowe nasilenie objawów zapalenia spojówek (eDSS)

Dobowe nasilenie objawów zapalenia spojówek było istotnie statystycznie niższe w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo w sezonie z wysokim poziomem pylenia traw. Natomiast w trakcie całego GPS oraz pGPS wynik eDSS był porównywalny w obu grupach (Tabela 16).

W badaniach P05239 i P08067 nie przedstawiono wyników eDSS.

Tabela 16. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe GT-12. Dobowe nasilenie objawów dotyczących zapalenia spojówek (eDSS) (Bufe 2009).

	Ni/Nk #	Mediana		p	Procentowa poprawa (różnica w medianach względem PLA)	MD [95%CI]
		75 000 SQ-T SLIT	PLA			
GPS	117/121	0,38	0,54	0,054	30	-0,13 [-0,32; 0,06]
pGPS	117/121	0,80	0,93	0,075	14	-0,27 [-0,55; 0,01]
hGPS	117121	0,61	0,96	0,021	37	-0,32 [-0,59; -0,05]

GPS - sezon pylenia traw (ang. grass pollen season); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. high-level grass pollen season); pGPS – szczytowy okres pylenia traw (ang. peak grass pollen season), MD [95%CI] – średnia różnica pomiędzy grupami (ang. mean difference), SD – odchylenie standardowe, PLA – placebo, Ni/Nk – liczebność w grupie interwencji/komparatora.

Dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (DMS)

W badaniu P05239 mediana DMS wynosiła 0,12 w grupie SLIT i 0,64 w grupie placebo, co odpowiadało istotnej poprawie w grupie SLIT w porównaniu do grupy placebo, wynoszącej 81%. Różnica średnich DMS nie była statystycznie istotna w całym sezonie pylenia, a jedynie podczas pGPS (Tabela 17).

Tabela 17. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe P05239. Dobowe zużycie leków przeciwalergiczyńnych (DMS) (Blaiss 2010).

	Ni/Nk #	Średnia (SD) / Mediana		p (średnia/ p (mediana))	Procentowa poprawa (różnica w średnich/ medianach względem PLA)	MD [95%CI]
		75 000 SQ-T SLIT	PLA			
GPS	173/ 167	0,91 (3,66) / 0,12	1,33 (2,51) / 0,64	0,07 / 0,006	31 / 81	-0,42 [-0,88; 0,03]
pGPS	173/ 167	0,92 (3,66) / 0,00	1,55 (3,77) / 0,44	0,05	41 / 100	-0,63 [-1,26; 0,00]

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); pGPS – szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*); MD [95%CI] – średnia różnica pomiędzy grupami (ang. *mean difference*), SD – odchylenie standardowe, PLA – placebo, Ni/Nk – liczebność w grupie interwencji/komparatora, # Liczba uczestników uwzględnionych w analizie: grupa 75 000 SQ-T SLIT, n = 149; grupa placebo, n = 158, *Wynik skorygowano za pomocą modelu ANOVA, uwzględniając obecność astmy, przyporządkowanie do grupy oraz miejsce leczenia.

W badaniu GT-12 różnica względna w medianach DMS wynosiła 34% dla całego sezonu pylenia traw, 64% dla szczytowego okresu pylenia i 65% dla sezonu z wysokim poziomem pylenia. Wyniki przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe GT-12. Dobowe zużycie leków przeciwalergiczyńnych (DMS) (Bufe 2009).

	Ni/Nk #	Mediana		p	Procentowa poprawa (różnica w medianach względem PLA)	MD [95%CI]
		75 000 SQ-T SLIT	PLA			
GPS	117/121	0,78	1,19	0,0156	34	-0,40 [-1,23; 0,43]
pGPS	117/121	0,87	2,40	0,0013	64	-1,02 [-2,15; 0,11]
hGPS	117121	0,64	1,83	0,0016	65	-0,85 [-1,93; 0,23]

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); hGPS - okres z wysokim poziomem pylenia traw (ang. *high-level grass pollen season*); pGPS – szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*), MD [95%CI] – średnia różnica pomiędzy grupami (ang. *mean difference*), SD – odchylenie standardowe, PLA – placebo, Ni/Nk – liczebność w grupie interwencji/komparatora.

W badaniu P08067 nie przedstawiono wyników DMS.

Ocena jakości życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżyty nosa i zapalenia spojówek (RQLQ)

W badaniu P05239 średnia różnica w ocenie jakości życia wg kwestionariusza RQLQ dla grupy SLIT podczas całego sezonu pylenia traw wyniosła 0,32, co odpowiadało istotnej poprawie o 18% w porównaniu do placebo (p = 0,042). Różnica w wyniku RQLQ dla grupy SLIT (1,19) w porównaniu do grupy placebo (1,91) w trakcie szczytu sezonu była większa niż podczas GPS i wynosiła 0,72, co odpowiadało istotnej poprawie jakości życia o 38% (p = 0,005). Wyniki przedstawia Tabela 19.

W badaniu P08067 nie raportowano oddzielnych wyników dla populacji pediatrycznej.

Tabela 19. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badania sezonowe P05239. Ocena jakości życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżyty nosa i zapalenia spojówek (RQLQ) (Blaiss 2010).

	Ni/Nk #	Średnia (SD)		p	Procentowa poprawa (różnica średnich względem PLA)	MD [95%CI]
		75 000 SQ-T SLIT	PLA			
GPS	173/ 167	1,45 (1,22)	1,77 (1,26)	0,04	18	-0,32 [-0,60 to -0,03]
pGPS	173/ 167	1,19 (2,44)	1,91 (2,51)	0,005	38	-0,72 [-1,22; -0,22]

GPS - sezon pylenia traw (ang. *grass pollen season*); pGPS – szczytowy okres pylenia traw (ang. *peak grass pollen season*), MD [95%CI] – średnia różnica pomiędzy grupami (ang. *mean difference*), SD – odchylenie standardowe, PLA – placebo, Ni/Nk – liczebność w grupie interwencji/komparatora.

Występowanie objawów astmy i/lub stosowanie leków przeciwastmatycznych

Wyniki badania GT-12 wykazały, iż w całym sezonie pylenia, mediana wyniku objawów astmy w grupie SLIT była o 64% lepsza niż w grupie placebo, a w okresie wysokiego poziomu pylenia różnica ta wynosiła 81%. Wyniki te

były statystycznie istotne, z wartościami p wynoszącymi odpowiednio 0,0344, 0,0496 i 0,0433 dla całego sezonu, szczytowego oraz wysokiego poziomu pylenia.

Ponadto, liczba osób zgłaszających objawy astmy była niższa w grupie SLIT (67% uczestników) w porównaniu do grupy placebo (74%). W grupie SLIT odnotowano również istotnie statystycznie mniejszy procent dni z objawami astmy (SLIT 5%, PLA 11%; $p = 0,027$).

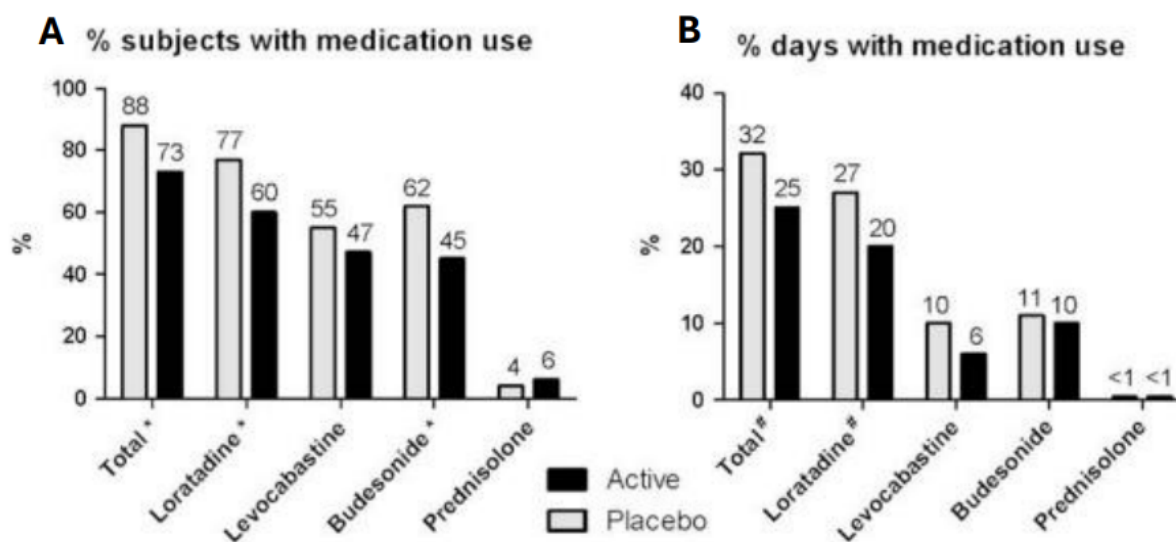
W grupie SLIT mediana liczby dni z objawami astmy wynosiła 3 dni, natomiast w grupie placebo 9 dni.

Zastosowanie leków na astmę było ograniczone w obu grupach leczenia, ponieważ tylko 23% wszystkich uczestników zgłosiło przyjmowanie leków na astmę w dziennikach w dowolnym momencie w czasie sezonu pylenia traw. W związku z tym nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między dwiema grupami leczenia w odniesieniu do wyniku stosowania leków na astmę. Liczba uczestników potrzebujących leków łagodzących objawy astmy była nominalnie niższa w grupie SLIT – 22 osoby (19%) w porównaniu do 32 osób (26%) w grupie placebo.

Stosowanie leków ratunkowych i liczba dni, w których stosowano leki ratunkowe

W badaniu GT-12 w przypadku objawów alergicznych uczestnicy mieli dostęp do leków łagodzących objawy (loratadyna, lewokabastyna, budesonid, salbutamol, flutykazon oraz prednizolon), które były podawane w sposób stopniowy, zależnie od utrzymywania się i nasilenia objawów. Zaobserwowana różnica w ogólnym wyniku stosowania leków na zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek była wynikiem ogólnego zmniejszenia stosowania we grupie aktywnej wszystkich rodzajów leków łagodzących objawy zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, z wyjątkiem prednizolonu, którego stosowanie było bardzo ograniczone w obu grupach leczenia (Rysunek 3. A).

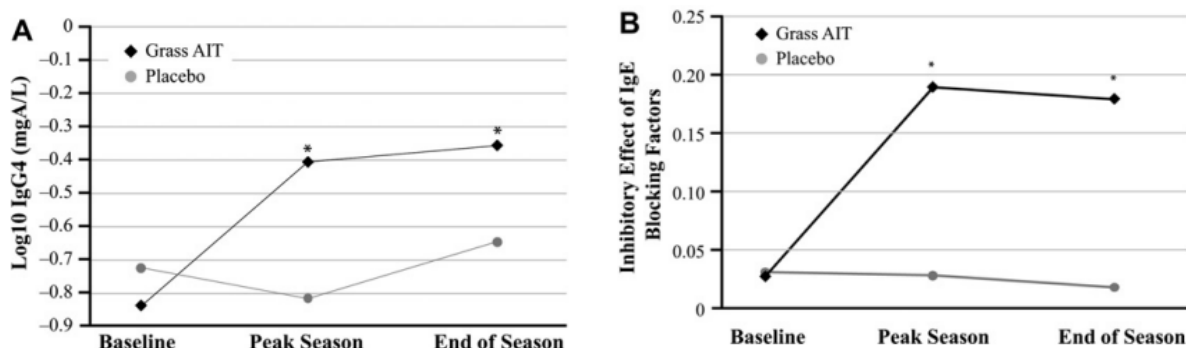
Dzień bez objawów zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek zdefiniowano jako dzień, w którym nie stosowano leków łagodzących objawy zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, a wynik objawów zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek wynosił ≤ 2 . Uczestników, którzy mieli więcej niż 50% dni bez objawów w trakcie całego sezonu pylenia traw, uznano za osoby z dobrą kontrolą zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. Dobrą kontrolę osiągnęło 56% uczestników w grupie SLIT, w porównaniu do 40% w grupie placebo. Różnica w liczbie dni bez objawów (mediany) między grupą SLIT a grupą placebo wyniosła 28%, osiągając 53% dni bez objawów w grupie SLIT i 42% w grupie placebo. W przeciętnym sezonie pylenia traw trwającym 81 dni, odpowiada to 43 dniom bez objawów w grupie SLIT oraz 34 dniom w grupie placebo. Statystycznie istotną różnicę między grupami leczenia wykazano dla obu punktów końcowych, uzyskując wartości p wynoszące odpowiednio 0,0235 i 0,019 dla dni bez objawów oraz dobrej kontroli przez cały sezon pylenia.



Rysunek 3. Stosowanie leków na zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek, cały sezon pylenia traw (Bufe 2009). A) Procent uczestników stosujących leki. B) Łączny procent zapisów w dzienniku (dni) z zastosowaniem leków. *Różnica statystycznie istotna między grupami leczenia. # Różnica statystycznie istotna między grupami leczenia w występowaniu dni z zastosowaniem danego leku łagodzącego objawy (Bufe 2009); active – terapia 75 000 SQ-T SLIT.

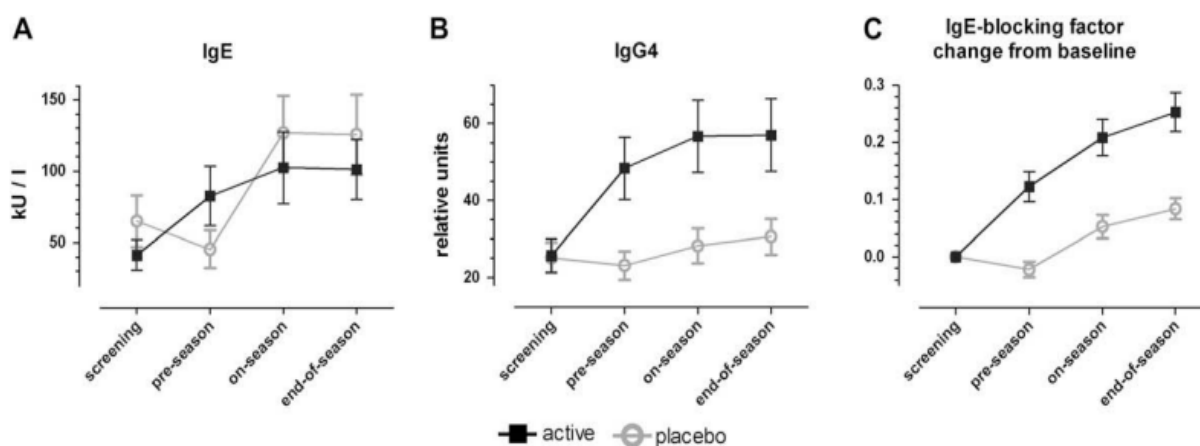
Parametry laboratoryjne

W badaniu P05239 poziom IgG4 specyficznych dla *Phleum pratense* oraz średniego efektu inhibycyjnego czynników blokujących IgE na początku badania był zbliżony w obydwu grupach. W trakcie szczytowego okresu pylenia traw (pGPS) średni poziom IgG4 był istotnie statystycznie ($p < 0,001$) wyższy w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo i utrzymał się do końca trwania badania. Podobnie, wartości średniego efektu inhibycyjnego czynników blokujących IgE wzrosły w grupie SLIT, osiągając istotnie wyższe poziomy w szczytowym okresie i na końcu sezonu w porównaniu do wartości po leczeniu placebo ($p < 0,001$).



Rysunek 4. Zmiana od wartości początkowej w dostosowanych średnich poziomach przeciwciał IgG4 specyficznych dla Phl p 5 (A) oraz średni efekt inhibycyjny czynników blokujących IgE (B); mgA, miligramy przeciwciała swobodnego dla antygeny; * $p < 0,001$ w porównaniu do placebo (Blaiss 2010); Grass AIT – terapia 75 000 SQ-T SLIT.

W badaniu GT-12 obserwowano stopniowy wzrost IgE w grupie leczonej SLIT (active), podczas, gdy w grupie placebo nastąpił gwałtowny wzrost przed sezonem pylenia (Rysunek 5 A). Średni poziom IgG4 pozostał prawie stały w grupie placebo, podczas gdy w grupie SLIT obserwowany ciągły wzrost. Różnice pomiędzy obiema grupami były statystycznie istotne dla wszystkich wizyt ($p < 0,001$) (Rysunek 5 B). Czynniki blokujące IgE pozostały stałe w grupie placebo aż do początku sezonu pylenia traw, gdzie zauważalny był niewielki wzrost. W grupie SLIT średni poziom czynnika blokującego IgE zwiększał się ciągle od rozpoczęcia leczenia. Ponownie, różnice w efekcie leczenia między obiema grupami są statystycznie istotne dla wszystkich wizyt ($p < 0,001$) (Rysunek 5 C).



Rysunek 5. Wyniki badań immunologicznych przedstawione jako zmiana od wartości początkowej dla każdej z dwóch grup leczenia w różnych punktach czasowych, z przedziałami ufności 95%. A) Średnie poziomy swoistych przeciwciał IgE dla *P. pratense*. B) Średnie poziomy swoistych przeciwciał IgG4 dla *P. pratense*. C) Czynniki blokujące IgE, *P. pratense* (wartości średnie), active – terapia 75 000 SQ-T SLIT.

Badania długookresowe

W ramach długookresowej oceny skuteczności produktu leczniczego Grazax w porównaniu do placebo w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci oceniano w badaniu GAP.

Objawy astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych na koniec badania (w okresie od wizyty zimowej w piątym roku do wizyty GPS w piątym roku) były wcześniej zdefiniowanym wtórnym punktem końcowym związanym z astmą. Proporcja dzieci z objawami astmy i/lub stosowaniem leków przeciwastmatycznych w trakcie badania została dodatkowo scharakteryzowana post hoc i poddana analizie dla całego okresu badania oraz okresu obserwacji po zakończeniu badania.

Występowanie astmy

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu GAP był czas do wystąpienia astmy mierzony w dniach od randomizacji. Astma została zdefiniowana jako spełnienie jednego lub więcej z następujących trzech kryteriów, które były oceniane podczas każdej wizyty w badaniu dla każdego okresu „od ostatniej wizyty”: 1). Co najmniej jedno wystąpienie świszczącego oddechu, kaszlu, duszności lub uczucia ucisku w klatce piersiowej oraz zmiana w FEV1 >12% po podaniu agonisty β_2 ; 2). Świszczący oddech, z lub bez przedłużonej fazy wymuszonego wydechu obserwowany podczas badania fizykalnego oraz przyjmowanie leków przeciwastmatycznych, które miały klinicznie istotny efekt; 3). Świszczący oddech, z lub bez przedłużonej fazy wymuszonego wydechu obserwowany podczas badania fizykalnego oraz zmiana w FEV1 >12% po podaniu agonisty β_2 .

Pierwotna analiza skuteczności dotycząca czasu do wystąpienia astmy, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami diagnozy astmy, nie wykazała różnicy pomiędzy terapią 75 000 SQ -T SLIT a placebo (Tabela 20). 73 dzieci spełniły kryteria diagnozy astmy, jednak niektóre z nich nie wykazywały żadnych objawów astmy podczas kolejnych wizyt w trakcie 2-letniego okresu obserwacji. Z 73 dzieci, 51 zgłosiło objawy astmy lub stosowanie leków astmatycznych w badanym okresie, a jedynie 43 z tych dzieci (29 z grupy placebo i 14 z grupy 75 000 SQ-T SLIT) zgłosiło zarówno objawy astmy, jak i stosowanie leków astmatycznych. Spośród 739 dzieci, u których nie zdiagnozowano astmy zgodnie z kryteriami protokołu, 147 dzieci zgłosiło objawy astmy lub stosowanie leków astmatycznych w ciągu 2-letniego okresu obserwacji, a 66 z tych dzieci (41 w grupie placebo i 25 w grupie 75 000 SQ-T SLIT) zgłosiło zarówno objawy astmy, jak i stosowanie leków astmatycznych w tym okresie.

Tabela 20. Czas do wystąpienia astmy według definicji protokołu FAS (Velovirta 2018).

Grupa	N	Zdiagnozowana astma		HR*	95% CI	p
		N	Procentowy udział w grupie			
PLA	414	39	9,42%	0,9	0,57-1,43	0,667
75 000 SQ-T SLIT	398	34	8,54%	-	-	-

*współczynnik hazardu (HR) dla porównania 75 000 SQ-T SLIT z placebo, N-liczba osób, PLA- placebo

Objawy astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych

Analiza skuteczności dotycząca objawów astmy i stosowania leków na koniec badania (oceniana podczas wizyty GPS w piątym roku) wykazała, że dzieci leczone 75 000 SQ-T SLIT miały mniejsze ryzyko wystąpienia objawów astmy lub stosowania leków astmatycznych w porównaniu do dzieci leczonych placebo. Współczynnik szans (OR) wyniósł 0,66, a wartość $p = 0,036$, co odpowiada redukcji względnemu ryzyka o 29,4% (Tabela 21).

Tabela 21. Stan objawów astmy i stosowanie leków od ostatniej wizyty na koniec badania (oceniane podczas wizyty GPS w piątym roku) (Velovirta 2018).

Grupa	N	Objawy astmy lub stosowanie leków astmatycznych		OR*	95% CI	p
		N	Procentowy udział w grupie			
PLA	398	81	20,35	0,66	0,45-0,97	0,036
75 000 SQ-T SLIT	377	59	15,65	-	-	-

*współczynnik szans (OR) dla porównania 75 000 SQ-T SLIT i placebo, N-liczba osób, PLA- placebo, CI – przedział ufności, OR – współczynnik szans dla porównania 75 000 SQ-T SLIT i placebo

Proporcja dzieci doświadczających objawów astmy lub stosujących leki astmatyczne została dodatkowo analizowana *post-hoc* każdego roku 5-letniego okresu badania. Współczynnik szans (OR) wystąpienia objawów astmy lub stosowania leków astmatycznych podczas leczenia 75 000 SQ-T SLIT był istotnie statystycznie niższy w porównaniu do placebo od 2-go roku leczenia (Tabela 22).

Tabela 22. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GAP. Występowanie objawów astmy lub stosowanie leków przeciwastmatycznych w kolejnych latach badania (wg AKL wnioskodawcy).

Rok analizy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]	OR _p , p
rok 1	61* (16)/ 72* (18)	398/ 414	0,86 [0,59; 1,25]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na	0,81, p=ns
rok 2	75* (20)/ 104* (26)	398/ 414	0,69 [0,49; 0,97]	0,03	-0,06 [-0,12; -0,01]	0,03	16 [9; 167]	0,59, p=0,041

Rok analizy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]	OR _p , p
rok 3	60* (16)/ 92 (23)	398/ 414	0,62 [0,43; 0,89]	0,009	-0,07 [-0,12; -0,02]	0,009	14 [9; 55]	0,51, p=0,015
rok 4	71* (19). 107* (27)	398/ 414	0,62 [0,44; 0,87]	0,006	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,005	4 [4; 5]	0,48, p=0,0061
rok 5	68* (18)/ 109* (27)	398/ 414	0,58 [0,41; 0,81]	0,002	-0,09 [-0,15; -0,04]	0,001	11 [7; 28]	0,44, p=0,0026

* Obliczono na podstawie odsetków odczytanych z wykresu zamieszczonego w publikacji, CI – przedział ufności, OR – współczynnik szans dla porównania 75 000 SQ-T SLIT i placebo, N-liczba osób, PLA- placebo, Ni/Nk – liczebność w grupie interwencji/komparatora, NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego ang. *Number Needed to Treat*; RD – różnica ryzyka.

Ponadto, liczba dzieci, które należy leczyć (NNT), aby zapobiec wystąpieniu objawów astmy i stosowaniu leków przeciwastmatycznych u 1 dodatkowego dziecka, została poddana analizie *post hoc* dla 2-letniego okresu obserwacji.

Tabela 23. Analiza skuteczności 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badanie GAP. NNT dla poszczególnych parametrów w zależności od wieku w chwili randomizacji (Velovirta 2018).

Parametr	Wiek w chwili randomizacji, lata								
	5	6	7	8	9	10	11	12	śr. (8,6)
NNT, wyst. objawów astmy	10	10	11	11	12	13	14	15	12
NNT, stosowanie leków przeciwastmatycznych	7	7	8	10	11	14	17	21	11
NNT, wyst. objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych	6	7	8	9	11	13	16	20	10

NNT- ang. *Number Needed to Treat*

Wykazano, iż po terapii z wykorzystaniem 75 000 SQ-T SLIT proporcja dzieci doświadczających objawów astmy i/lub stosujących leki przeciwastmatyczne podczas okresu obserwacji była istotnie statystycznie niższa niż w grupie placebo (Tabela 24).

Tabela 24. Proporcje uczestników badania GAP, którzy doświadczyli objawów astmy, stosowania leków przeciwastmatycznych, objawów astmy i stosowania leków przeciwastmatycznych, objawów astmy i odwracalności FEV1 >12%, objawów astmy i stosowania wziewnych kortykosteroidów, oraz dokumentowanej odwracalności FEV1 >12% podczas 2-letniego okresu obserwacji (Velovirta 2018).

Punkt końcowy	PLA (%)	75 000 SQ-T SLIT (%)	OR	95%CI	p
Występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciw-astmatycznych u chorych ze zdiagnozowaną astmą	32,3	24,7	0,548	[0,334; 0,988]	0,017
Stosowanie leków przeciwastmatycznych	24,0	16,1	0,337	[0,171; 0,665]	0,002
Występowanie objawów astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych	21,5	12,8	0,278	[0,136; 0,568]	0,0004
Występowanie objawów astmy, stosowanie leków przeciw-astmatycznych, FEV ₁ ≥12%	10,2	5,3	0,177	[0,045; 0,692]	0,013
Występowanie objawów astmy, stosowanie ICS, FEV ₁ ≥12%	6,5	2,6	0,205	[0,050; 0,845]	0,028

Punkty końcowe związane z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek

Objawy związane z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek (ARC, ang. *Allergic Rhinitis and Conjunctivitis*) oceniano corocznie podczas wizyt GPS, przy użyciu indywidualnej oceny na skali VAS, dotyczącej tego, jak dzieci postrzegały swoje objawy w minionym tygodniu. Wynik na skali VAS oceniano od 0 (brak objawów) do 100 mm (ciężkie objawy). Dla wszystkich 3 lat leczenia oraz 2 lat obserwacji, skorygowana średnia wartość wyniku ARC VAS była statystycznie istotnie niższa (tzn. mniejsze nasilenie objawów) w grupie SLIT w porównaniu do grupy placebo (Tabela 25).

Tabela 25. Roczny wynik ARC VAS w trakcie GPS w latach 1-5 (FAS) w badaniu GAP (Velovirta 2018).

Rok	Średnia skorygowana [95% CI]		Różnica bezwzględna (95% CI)	Różnica względna (%)	Wartość p
	Placebo	75 000 SQ-T SLIT			
Rok 1	25,5 (21,9-29,1)	19,4 (15,9-22,9)	6,1 (2,7-9,4)	24	<0,001
Rok 2	28,8 (25,1-32,5)	20,3 (16,8-23,9)	8,4 (5,0-11,9)	29	<0,001
Rok 3	31,1 (27,4-34,8)	21,9 (18,3-25,5)	9,23 (5,7-12,8)	30	<0,001
Rok 4	30,3 (26,5-34,0)	23,5 (19,9-27,1)	6,7 (3,1-10,3)	22	<0,001
Rok 5	25,5 (21,7-29,3)	19,6 (16,0-23,3)	5,8 (2,2-9,4)	23	0,002

Stosowanie leków ARC było rejestrowane codziennie w dzienniku przez 14 dni przed wizytą GPS w piątym roku badania (2015), a wynik stosowania leków został obliczony. Wyniki przedstawia Tabela 26. W badaniu GAP wykazano statystycznie wyższą skuteczność badanej interwencji w porównaniu do placebo, zarówno w ocenie dziennego wyniku objawów według skali VAS (redukcja objawów o 22% w porównaniu do placebo), jak i w ocenie dziennego zapotrzebowania na leki (redukcja o 27% w porównaniu do placebo).

Tabela 26. Punkty końcowe drugorzędowe: codzienny wynik VAS podczas wizyty GPS w 2015 roku (FAS) oraz codzienny wynik stosowania leków ARC podczas wizyty GPS w 2015 roku (FAS) w badaniu GAP (Velovirta 2018).

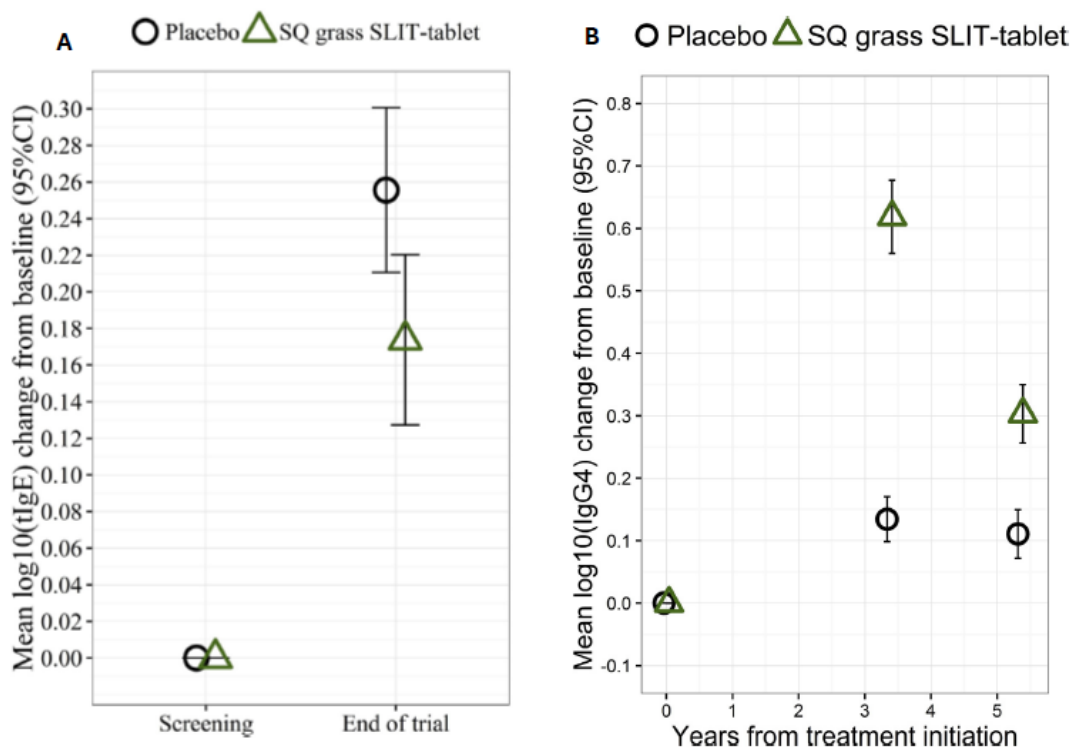
Rok	Średnia skorygowana [95% CI]		Różnica bezwzględna (95% CI)	Różnica względna (%)	Wartość p
	Placebo	75 000 SQ-T SLIT			
Codzienny wynik VAS podczas wizyty GPS w 2015 roku (FAS)					
GPS 2015	19,5 (16,9-22,4)	15,2 (12,7-17,9)	4,37 (1,35-7,40)	22	0,005
Codzienny wynik stosowania leków ARC podczas wizyty GPS w 2015 roku (FAS)					
GPS 2015	6,7 (5,6-7,9)	4,9 (3,9-6,0)	1,8 (0,9-2,7)	27	<0,001

*Procentowa redukcja w grupie Grazax w porównaniu do placebo.

Parametry laboratoryjne

W trakcie 5-letniego okresu badania zaobserwowano wzrost poziomu swoistych IgE w obu grupach. Średni wzrost poziomu swoistych IgE od wartości wyjściowych był istotnie niższy w grupie SLIT w porównaniu do grupy placebo, zarówno po 3 latach leczenia, jak i po 2-letnim okresie obserwacji ($p < 0,001$). Podobny wzór zaobserwowano również w przypadku całkowitego IgE w surowicy (Rysunek 6A).

Średni poziom swoistego IgG4 dla pyłków trawy był podobny na początku badania w obu grupach leczonych (Rysunek 6B). W badaniu wykazano statystycznie istotny wzrost średniego poziomu IgG4 w grupie SLIT w porównaniu do grupy placebo, zarówno po 3 latach leczenia, jak i po 2-letnim okresie obserwacji ($p < 0,001$).



Rysunek 6. A) Zmiana od wartości wyjściowych w swoistych IgE dla pyłków traw; B) Zmiana od wartości wyjściowych w swoistym IgG4 dla pyłków traw w badaniu GAP (Velovirta 2018).

BADANIA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

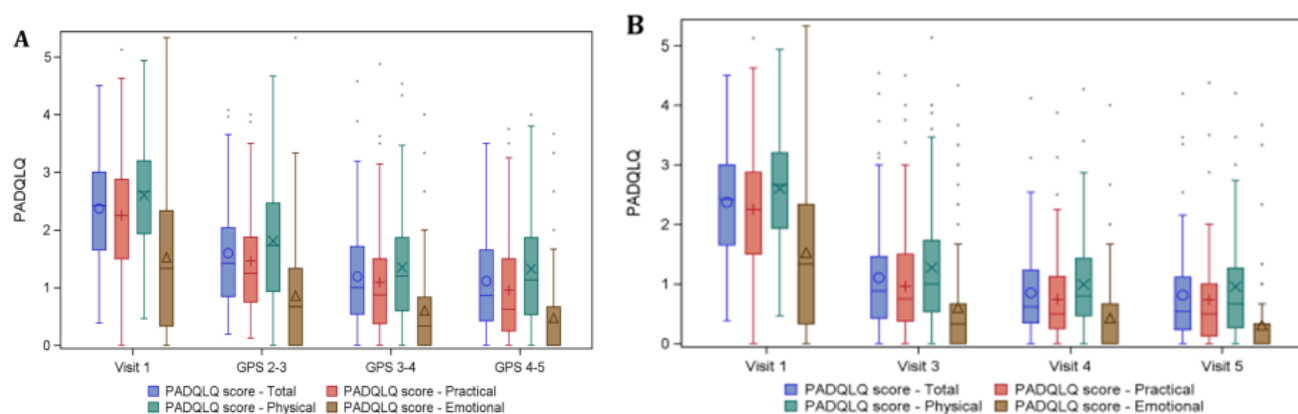
Kiotseridis 2018

Było to badanie nieinterwencyjne, prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, otwarte, mające na celu zbadanie przestrzegania zaleceń, jakości życia, bezpieczeństwa i tolerancji GRAZAX-u u pacjentów dorosłych i dzieci ≥ 5 . roku życia w rzeczywistych warunkach. W trakcie 3-letniego okresu badania regularnie oceniano przestrzeganie zaleceń. Przeprowadzono także badanie oceniające jakości życia oraz nasilenia objawów. Do badania włączono łącznie 399 pacjentów: 236 dorosłych w wieku $>15-67$ lat i 163 dzieci w wieku $5-<15$ lat. Populacja pediatryczna stanowiła mniej niż 50%, ale wyniki dla tej populacji raportowano oddzielnie. Jakość życia u dzieci mierzono wg skali PADQLQ (*ang. Pediatric Allergic Disease Quality of Life Questionnaire*).

Z pośród dzieci, 69% ukończyło 3-letni okres leczenia. Głównym powodem przedwczesnego przerwania leczenia były działania niepożądane.

Skala PADQLQ wykazała statystycznie istotną poprawę w porównaniu do pierwszej wizyty, zarówno w pomiarach przeprowadzonych podczas sezonu pylenia, jak i w zaplanowanych wizytach między sezonami pylenia (Rysunek 7). Całkowity wynik poprawił się z 2,31 do 1,06 po pierwszym roku, do 0,803 po drugim roku i do 0,733 po trzech latach leczenia ($p < 0,01$). Wszystkie obszary (fizyczny, emocjonalny i praktyczny) poprawiły się istotnie w trakcie okresu leczenia. Różnica wynosząca 1,6 była znacznie wyższa niż 0,4, co jest uważane za klinicznie istotne, w przypadku 3-letniego okresu leczenia.

Badanie sugeruje, iż zalecenia leczenia są dobrze przestrzegane w rzeczywistych warunkach wśród pacjentów, którzy ukończyli 3-letnią terapię SLIT. Leczenie było skuteczne zarówno w łagodzeniu objawów, jak i poprawie jakości życia związanej ze zdrowiem.

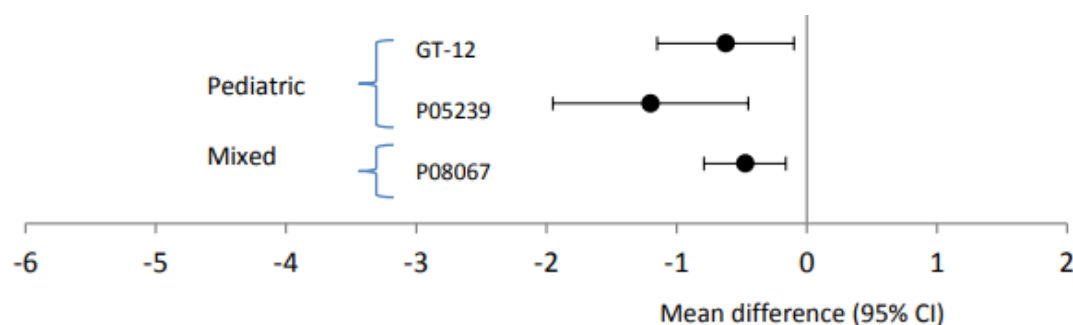


Rysunek 7. Jakość życia dzieci w skali PADQLQ (Pediatric Allergic Disease Quality of Life Questionnaire) według podskali i całkowitego wyniku, oceniana podczas wizyt oraz w trakcie sezonu pylenia. A) Ocena podczas sezonu pylenia; B) Retrospektywna ocena po sezonie pylenia.

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Wyniki i wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowanie produktu leczniczego 75 000 SQ-T SLIT w analizowanej populacji pacjentów przedstawiono w przeglądzie CADTH z 2014 roku.

W przeglądzie wykazano, że sezonowe leczenie preparatem 75 000 SQ-T SLIT wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym dobowym nasileniem objawów – DSS we wszystkich badaniach z udziałem populacji pediatrycznej (Rysunek 8).



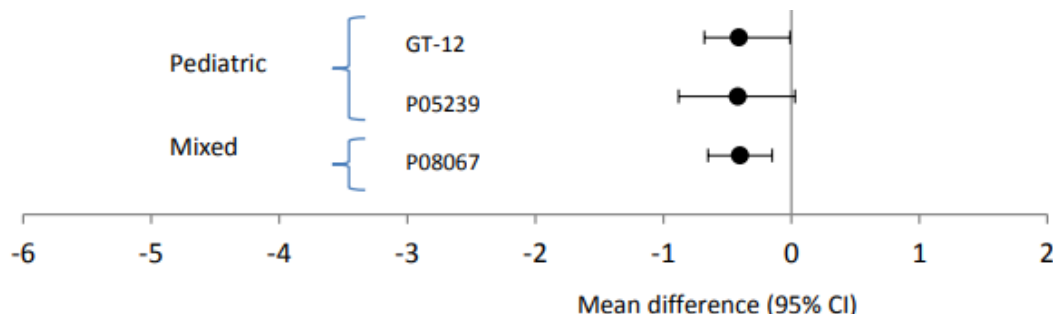
Rysunek 8. Wyniki DSS porównujące stosowanie 75 000 SQ-T SLIT i placebo przez cały okres sezonu pylenia (CADTH 2014).

Możliwy zakres wyników dobowego zużycia leków przeciwalergicznymi – DMS dla alergicznego nieżytu nosa różnił się pomiędzy badaniami z powodu rozbieżności w dozwolonych lekach ratunkowych i systemach oceny. Wyniki DMS były niższe w badaniach obejmujących dzieci w porównaniu do badań z udziałem dorosłych. Różnice między leczeniem SLIT a placebo były statystycznie istotne w badaniach GT-12 i P08067 oraz nieistotne w badaniu P05239 (Tabela 27, Rysunek 9).

Tabela 27. Średni DMS w całym sezonie pylenia traw, dzieci lub populacja mieszana (CADTH 2014).

Badanie	Grupa	Liczba uczestników w analizie	Mediana (min, max)	Skorygowana średnia (SE lub 95% CI)	Różnica vs. placebo (95% CI)	Wartość p	% Różnica względem placebo (95% CI)
GT-12	75 000 SQ-T SLIT	117	0,8 (0,0, 21,2)	0,78 (0,43 do 1,30)	-0,41 (-0,68 ; -0,01)	0,016	-34,25 (-60,4; 0,1)
	Placebo	121	1,2 (0,0, 15,3)	1,19 (0,74 do 2,64)			
P05239	75 000 SQ-T SLIT	149	0,12 (0,0, 10,85)	0,91 (0,25)	-0,42 (-0,88; 0,03)	0,066	-31,6 (-57,5; 4,0)
	Placebo	158	0,64 (0,0, 11,08)	1,33 (0,23)			
P08067	75 000 SQ-T SLIT	629	0,00 (0,00, 19,67)	0,88	-0,40 (-0,65; -0,15)	0,002	-31 (-48,0%; -14,0%)

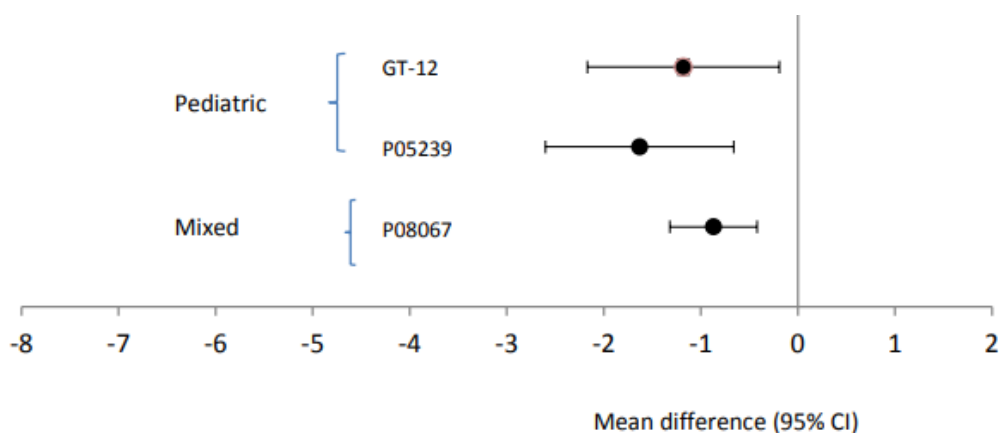
Badanie	Grupa	Liczba uczestników w analizie	Mediana (min, max)	Skorygowana średnia (SE lub 95% CI)	Różnica vs. placebo (95% CI)	Wartość p	% Różnica względem placebo (95% CI)
	Placebo	672	0,26 (0,00, 17,85)	1,28			



Rysunek 9. Wyniki DMS porównujące stosowanie 75 000 SQ-T SLIT i placebo przez cały okres sezonu pylenia (CADTH 2014).

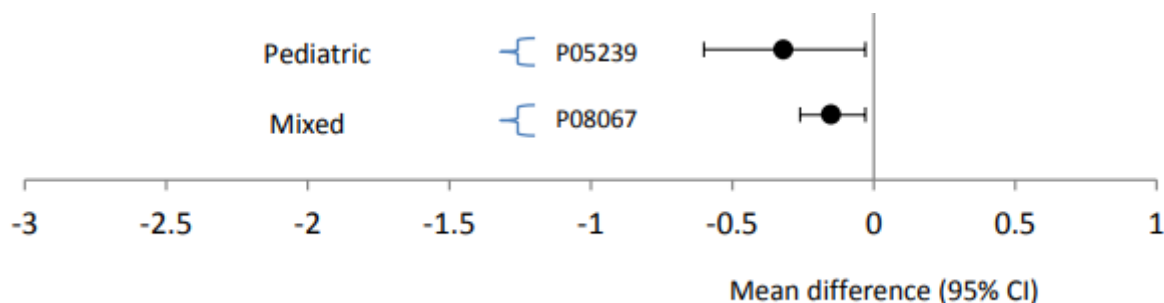
Wyniki średniego nasilenia objawów i zużycia leków w alergicznym nieżycie nosa – TCS w trakcie całego sezonu pylenia były statystycznie istotne w badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej: GT-12, P05239 oraz P08067 (Rysunek 10).

Światowa Organizacja Alergii (WOA, *ang. World Allergy Organization*) zaleca stosowanie łącznego wyniku do oceny skuteczności immunoterapii, sugerując, że różnica $\geq 20\%$ między grupami leczenia w łącznym wyniku oznacza klinicznie istotną różnicę. W przeglądzie zauważono, że małe absolutne różnice mogą przekładać się na duże różnice procentowe, gdy wyniki TCS są stosunkowo niskie. Nie jest jasne, czy pacjenci mogą osiągnąć redukcję $\geq 20\%$ w TCS przy wyższych poziomach nasilenia objawów.



Rysunek 10. Wyniki TCS porównujące stosowanie 75 000 SQ-T SLIT i placebo przez cały okres sezonu pylenia (CADTH 2014).

Jakość życia związana ze zdrowiem została oceniona za pomocą skali RQLQ, gdzie niższe wyniki oznaczały lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem. Wyniki RQLQ były statystycznie istotne w badaniach: P05239 oraz P08067 (Rysunek 11).



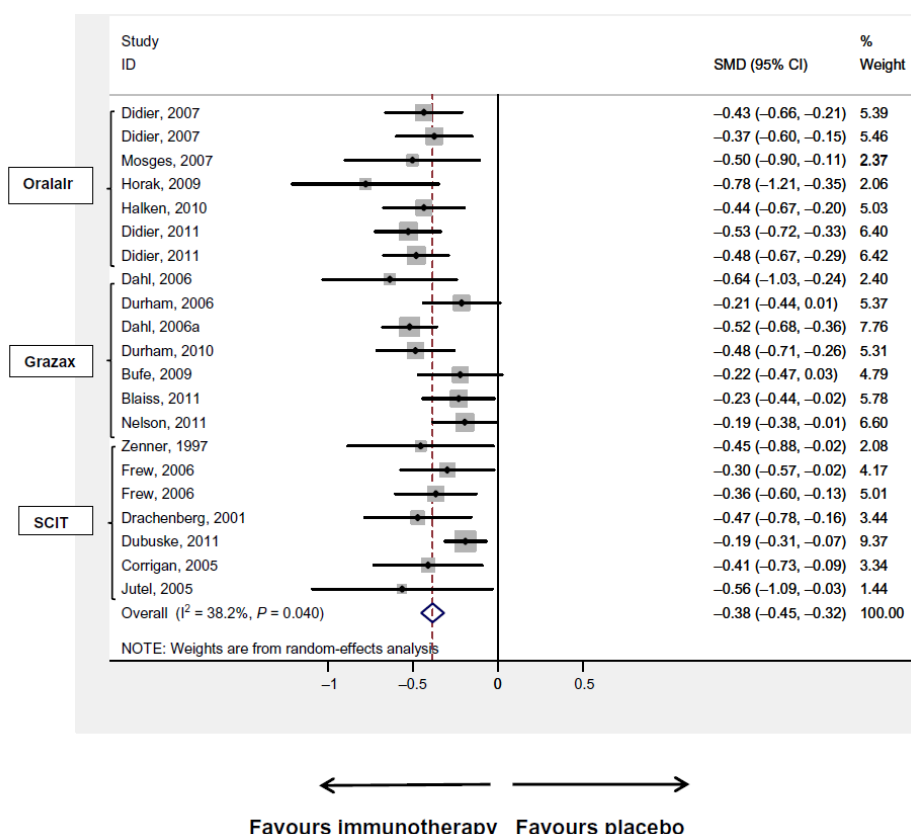
Rysunek 11. Wynik RQLQ przez cały sezon pylenia traw (CADTH 2014).

Choć wiele z uwzględnionych badań wykazało statystycznie istotne poprawy w przypadku 75 000 -SQ SLIT w porównaniu do placebo, w zakresie DSS, DMS i TCS, skale te nie zostały zweryfikowane, a kliniczne znaczenie zaobserwowanych różnic jest niejasne.

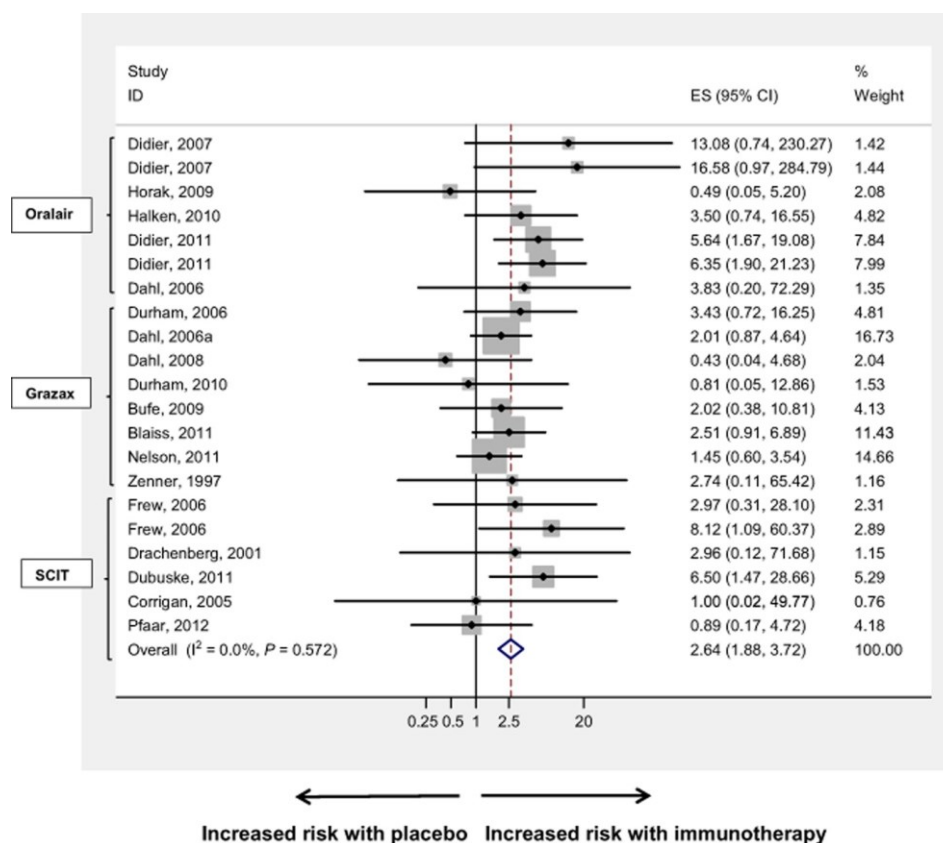
Wszystkie uwzględnione badania wykazały wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych w grupie 75 000 -SQ SLIT w porównaniu do grupy placebo, przy czym były one zgłaszane jako łagodne lub umiarkowane pod względem nasilenia. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane dotyczyły jamy ustnej i gardła.

Dranitsaris 2014

Celem badania była pośrednia analiza porównawcza skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów Oralair, Grazax i SCIT, w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa. Przeprowadzono systematyczny przegląd placebo-kontrolowanych, podwójnie ślepych badań randomizowanych, porównujących Oralair, Grazax i SCIT. Pośrednia analiza statystyczna wykorzystwała regresję meta, a także analizę ekonomiczną uwzględniającą koszty w Kanadzie.



Rysunek 12. Meta-analiza efektów losowych dotycząca redukcji wyników objawów alergicznego nieżytu nosa dla trzech immunoterapii połączonych (Dranitsaris 2014).



Rysunek 13. Meta-analiza efektów stałych dotycząca ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w terapii immunologicznej w porównaniu do placebo (Dranitsaris 2014).

Analiza wykazała lepszą skuteczność Oralair w porównaniu do SCIT i Grazax. Ponadto, nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku przedwczesnego przerwania terapii z powodu działań niepożądanych. Oralair wiązał się z oszczędnościami kosztów w porównaniu do SCIT i Grazax w pierwszym roku leczenia. Oralair wykazuje przynajmniej równą skuteczność i porównywalne bezpieczeństwo w porównaniu do SCIT oraz Grazax, przy niższych kosztach rocznych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania sezonowe

Analizy dotyczące bezpieczeństwa w badaniach sezonowych: P05239 i GT-12 oraz w badaniu długookresowym GAP.

W badaniu GT-12 analiza bezpieczeństwa wykazała, że łącznie wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAEs) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo (Tabela 28).

Tabela 28. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniu GT-12. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w zależności od stopnia nasilenia (Wg AKL Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
TRAEs łącznie	67 (53)/ 37 (29)	126/ 127	2,76 [1,64; 4,64]	0,0001	0,24 [0,12; 0,36]	<0,0001	4 [2; 8]
TRAEs łagodne	63 (50)/ 27 (21)	126/ 127	3,70 [2,14; 6,42]	<0,00001	0,29 [0,17; 0,40]	<0,00001	3 [2; 5]
TRAEs umiarkowane	15 (12)/ 12 (9)	126/ 127	1,30 [0,58; 2,89]	ns	0,02 [-0,05; 0,10]	ns	na
sTRAEs	1 (<1)/ 0 (0)	126/ 127	3,05 [0,12; 75,53]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); bd – brak danych; sRAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); sAEs – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*); sTRAEs – poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

(ang. severe treatment-related adverse events); TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events); URDI – zapalenie górnych dróg oddechowych (ang. upper respiratory tract infection).

W badaniu P05329 cztery typy działań niepożądanych związanych z badanym produktem leczniczym wystąpiły z częstością $\geq 5\%$: świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, obrzęk warg i kaszel. Trzy najczęstsze z nich to reakcje miejscowe w okolicach miejsca aplikacji. Nie zaobserwowano różnic między grupami leczenia w częstości występowania działań niepożądanych związanych z badanym produktem leczniczym, które wskazywałyby na reakcję ogólnoustrojową. Łącznie 5 poważnych działań niepożądanych wystąpiło u 4 różnych pacjentów, po 2 w każdej grupie leczenia. Związek z badanym produktem leczniczym oceniono jako mało prawdopodobny w przypadku wszystkich 5 przypadków. Jeden pacjent wycofał się z badania z powodu poważnych działań niepożądanych. Sześciu pacjentów (2%) zostało wycofanych z powodu 15 działań niepożądanych, 2 pacjentów (2%) z grupy placebo i 4 (3%) z grupy SLIT. Z 4 pacjentów wycofanych z powodu działań niepożądanych w grupie SLIT, 3 były wynikiem lokalnych reakcji związanych z doustnym podaniem alergenu. Wszyscy pacjenci w pełni wyzdrowieli.

Wyniki analizy bezpieczeństwa badań P05329 oraz GT-12 wskazują, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i występujące u co najmniej 5% chorych w jednej z grup występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo (Tabela 29).

Tabela 29. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA w badaniach P05239 oraz GT-12. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u $\geq 5\%$ chorych (Wg AKL Wnioskodawcy).

Punkt końcowy	Liczba badań	ni/nk	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
TRAEs występujące u $\geq 5\%$ chorych łącznie	2	173 (57)/ 51 (17)	301/ 296	7,63 [5,08; 11,46]	<0,00001	0,40 [0,33; 0,47]	<0,00001	2 [2; 3]
świąd jamy ustnej	2	108 (36) / 9 (3)	301/ 296	17,96 [8,87; 36,36]	<0,00001	0,33 [0,27; 0,39]	<0,00001	3 [2; 3]
podrażnienie gardła	2	77 (26) / 7 (2)	301/ 296	14,77 [6,68; 32,64]	<0,00001	0,23 [0,18; 0,28]	<0,00001	4 [3; 5]
zapalenie jamy ustnej	1	26 (15) / 2 (1)	175/ 169	14,57 [3,40; 62,43]	0,0003	0,14 [0,08; 0,19]	<0,00001	7 [5; 12]
ból jamy ustnej i gardła	1	14 (8) / 4 (2)	175/ 169	3,59 [1,16; 11,13]	0,03	0,06 [0,01; 0,10]	0,02	17 [9; 99]
świąd ucha	1	20 (11) / 1 (<1)	175/ 169	21,68 [2,88; 163,44]	0,003	0,11 [0,06; 0,16]	<0,0001	9 [6; 16]
obrzęk jamy ustnej	1	18 (10) / 1 (<1)	175/ 169	19,26 [2,54; 145,98]	0,004	0,10 [0,05; 0,14]	<0,0001	10 [6; 19]
świąd oczu	1	11 (6) / 3 (2)	175/ 169	3,71 [1,02; 13,55]	<0,05	0,05 [0,004; 0,09]	0,03	22 [11; 249]
obrzęk warg	2	22 (7) / 0	301/ 296	24,43 [3,27; 182,23]	0,002	0,07 [0,04; 0,10]	<0,00001	13 [9; 23]
rumień gardła	1	13 (7) / 3 (2)	175/ 169	4,44 [1,24; 15,87]	0,02	0,06 [0,01; 0,10]	0,01	17 [9; 77]

Badania długookresowe

W badaniu GAP oceniono stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, zdarzenia niepożądane o poszczególnych stopniach nasilenia występowały ze zbliżoną częstością w grupie 75 000 SQ-T SLIT oraz PLA. Po uwzględnieniu ciężkości zdarzeń niepożądanych zarówno ciężkie (srAEs) jak i zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie występowały z porównywalną częstością w grupach SLIT i placebo.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniu GAP występowały istotnie statystycznie częściej w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo (10% vs 3%): OR=3,35 [95%CI: 1,76; 6,38], p=0,0002; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,10], p=0,0001; NNH5 lat=15 [95%CI: 9; 30]. Z kolei zdarzenia niepożądane nieprowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (93% vs 93%): OR=1,03 [95%CI: 0,61; 1,74], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns; NNH5 lat=na.

Wyniki analizy bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo (PLA) wskazują, że zdarzenia niepożądane występowały w zbliżonym odsetku pacjentów w obu grupach (95% vs 93%), z wynikiem OR = 1,59 [95%CI: 0,87; 2,91], p = ns, oraz RD = 0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p = ns. Różnice te nie były istotne statystycznie (p = ns). Istotnie częściej w grupie placebo (PLA) występowały alergiczne zapalenie spojówek oraz świszczący oddech. W przypadku innych zdarzeń niepożądanych, takich jak zapalenie nosogardła, nieżyt żołądkowo-jelitowy, kaszel, infekcje wirusowe, grypa, ból głowy, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, napady astmy, zapalenie

oskrzeli, gorączka, duszność, nieżyt nosa, ból jamy ustnej i gardła, pokrzywka, wymioty, zapalenie spojówek, zapalenie ucha środkowego, alergica sezonowa, infekcje ucha, ból w górnej części brzucha, uczulenie na zwierzęta, infekcje górnych dróg oddechowych, świąd oka, ból brzucha i alergiczny nieżyt nosa, występowały one z porównywalną częstością w obu grupach. Istotnie częściej w grupie leczonej 75 000 SQ-T SLIT występowały następujące zdarzenia niepożądane: podrażnienie gardła, świąd języka i świąd ucha. Powyższe dane przedstawia Tabela 30.

Tabela 30. Analiza bezpieczeństwa 75 000 SQ-T SLIT vs PLA. Badanie GAP (Velovirta 2018).

Zdarzenie niepożądane	75 000 SQ-T SLIT (N=398)		PLA (N=414)	
	n (%)	E (%)	n (%)	E (%)
Prawdopodobieństwo występowania na skutek leczenia				
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem (TRAEs)‡	244 (61)	612 (15)	95 (23)	160 (4)
AEs raczej niezwiązane z leczeniem	354 (89)	4313 (85)	378 (91)	3612 (96)
AEs w zależności od stopnia nasilenia				
AEs o łagodnym nasileniu	367 (92)	3090 (77)	369 (89)	2834 (75)
AEs o umiarkowanym nasileniu	248 (62)	834 (21)	262 (63)	837 (22)
sAEs	59 (15)	101 (3)	50 (12)	101 (3)
AEs w zależności od najgorszego nasilenia jakie wystąpiło u danego pacjenta [^]				
łagodne	122 (31)	na	114 (28)	na
umiarkowane	199 (50)	na	221 (53)	na
poważne	59 (15)	na	50 (12)	na
srAEs [^]	43 (11)	62 (2)	30 (7)	36 (<1)
AEs inne niż srAEs	380 (95)	3963 (98)	385 (93)	3736 (>99)
AEs prowadzące do przerwania leczenia				
tak	39 (10)	71 (2)	13 (3)	18 (<1)
nie	369 (93)	3954 (98)	383 (93)	3754 (>99)
AEs łącznie, n (%)	380 (95)	4025 (100)	385 (93)	3772 (100)
Wynik podjętych działań na skutek wystąpienia AEs				
nie podjęto żadnych działań	362 (91)	3470 (86)	376 (91)	3354 (89)
AEs czasowo przerwane	155 (39)	423 (11)	148 (36)	333 (9)
na ^{^^}	27 (7)	62 (2)	24 (6)	68 (2)
Stan zdrowia chorych po wystąpieniu AEs				
zdrowieje	16 (4)	18 (<1)	12 (3)	19 (<1)
wyzdrowiał	379 (95)	3916 (97)	385 (93)	3657 (97)
nie wyzdrowiał	68 (17)	86 (2)	73 (18)	88 (2)
nieznany	4 (1)	5 (1)	6 (1)	8 (<1)

Najczęściej zgłaszanymi AEs w grupie SLIT (u ponad 5% dzieci) były: zapalenie gardła, alergiczne zapalenie spojówek, świąd jamy ustnej, kaszel i zapalenie żołądka i jelit. 15% AEs w SLIT było ocenianych jako potencjalnie związanych z produktem leczniczym, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten wyniósł 4%. Wśród tych działań najczęściej zgłaszane były: świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, świąd języka i świąd ucha. Więcej dzieci w grupie leczonej SLIT (61%) zgłosiło AEs związane z badanym produktem leczniczym w porównaniu do grupy placebo (23%).

Większość AEs związanych z badanym produktem leczniczym miała łagodny (74%) lub umiarkowany (23%) charakter. Mediana czasu wystąpienia najczęściej zgłaszanych AEs, takich jak świąd jamy ustnej i podrażnienie gardła, wynosiła 1 dzień, a czas ustąpienia tych objawów to średnio 14,5 dnia dla świądu jamy ustnej i 5 dni dla podrażnienia gardła w grupie SLIT.

W trakcie badania nie odnotowano żadnych zgonów ani przypadków ciężkich reakcji alergicznych ogólnoustrojowych. Z siedmiu SAEs, które były oceniane jako potencjalnie związane z badanym produktem leczniczym, 1 wystąpiło w grupie placebo (cukrzyca typu 1), a 6 w grupie SLIT, obejmujących takie przypadki jak duszność, uogólniony napad toniczno-kloniczny, astma, małopłytkowość immunologiczna, anemia i ból brzucha.

Bezpieczeństwo terapii podskórnej

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

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

W latach 1990-2001 udokumentowano 41 przypadków reakcji kończących się zgonem, (20 bezpośrednich i 21 pośrednich, zgłoszonych przez lekarzy) oraz 273 reakcje bliskie śmierci związane z terapią SCIT. Częstość zgonów oszacowano na 1 na 2,5 miliona wstrzyknięć co oznaczało 3,4 zgony rocznie [Bernstein 2004]. Wyniki te były zbieżne z wcześniejszymi danymi raportowanymi przez innych badaczy: 1 na 2,8 miliona iniekcji (Lockey 1998.) oraz 1 na 2 miliony iniekcji (Reid 1993).

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

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

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Gronke 2013

Wnioskodawca powołał się na wyniki badań Gronke, które zostały opublikowane w 2011 roku w formie abstraktu konferencyjnego. W wyniku wyszukiwania Analitycy Agencji odnaleźli publikację, w której wyniki w/w badania zostały zaprezentowane w formie pełnotekstowej prezentacji.

Celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia produktem leczniczym Grazax w otwartym, niekontrolowanym badaniu u dzieci i dorosłych leczonych rutynowo w gabinetach alergologów. Pacjenci z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek z astmą lub bez astmy byli leczeni produktem leczniczym Grazax i obserwowani podczas 3-4 wizyt co 3 miesiące, z ostatnią wizytą po pierwszym sezonie pylenia traw. Badanie obejmowało 1 761 pacjentów (797 <18 lat; 964 ≥18 lat), którzy byli leczeni przez 373 alergologów w Niemczech i Austrii w okresie od listopada 2008 roku do stycznia 2010 roku. Działania niepożądane zgłoszono u 31,8% pacjentów łącznie, a w populacji poniżej 18 lat u 37,3%. Obserwowano wyższy odsetek działań niepożądanych u pacjentów poniżej 18. roku życia wynikał z większej liczby lokalnych reakcji jamy ustnej. W sezonie, w którym zastosowano immunoterapię alergenową na trawy, 92,6% pacjentów poniżej 18. roku życia, którzy stosowali leki objawowe w poprzednim sezonie pylenia traw, nie stosowało żadnych leków objawowych lub stosowało ich w mniejszej ilości. Samopoczucie pacjentów podczas leczenia Grazax w porównaniu do poprzedniego sezonu pylenia traw (GPS) zostało ocenione przez 93,2% pacjentów poniżej 18. roku życia jako „lepsze” lub „znacznie lepsze”. Ponadto 97,5% pacjentów poniżej 18. roku życia zadeklarowało, że jest „bardzo zadowolonych” lub „zadowolonych” z leczenia Grazax. Zadowolenie z terapii wyraziło także 96,7% lekarzy wśród pacjentów poniżej 18. roku życia, którzy ocenili leczenie jako „bardzo satysfakcjonujące” lub „zadowalające”. Wyniki badania potwierdzają profil bezpieczeństwa i tolerancji Grazax zaobserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych. Zadowolenie z leczenia było wysokie, a zgodność z terapią również była bardzo wysoka, co sugeruje skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Grazax w codziennej praktyce klinicznej.

Domdey 2019

Przegląd systematyczny miał na celu porównanie skuteczności immunoterapii alergii na pyłki traw. Do przeglądu włączono 44 badania RCT: 17 dla podskórnej immunoterapii alergenowej oraz 27 dla terapii podjęzykowej, obejmującej następujące produkty lecznicze: Allergovit 5 badań; Alutard 8; **Grazax** 13; **Oralair** 6; **Staloral**, 8;

Pollinex 2; Phostal i Purethal po 1 badaniu). Trzy badania (6,8%; wszystkie dotyczące Grazax) spełniały wszystkie kryteria jakości. Oceny jakości ujawniły niespójności w jakości badań i raportowaniu. Heterogeniczność w projektowaniu i jakości badań oceniających immunoterapie alergiczne ogranicza ich porównywalność, co utrudnia lekarzom, pacjentom i płatnikom wybór najlepszego leczenia. Autorzy publikacji podkreślają, iż przy ocenie immunoterapii alergenów trawy ważne jest skupienie się nie tylko na wynikach, ale także na jakości dowodów.

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

ChPL Grazax

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): świąd uszu, podrażnienie gardła, świąd w okolicy ust, obrzęk ust.

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100 \leq 1/10$): swędzenie oczu, zapalenie spojówek, obrzęk oczu, kichanie, kaszel, suchość w gardle, duszność, ból części ustnej gardła, obrzęk gardła, wyciek wodnisty z nosa, uczucie ucisku w gardle, świąd nosa, obrzęk warg, przykre uczucie bólu w jamie ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia połykania, ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty, zaczerwienienie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenia w jamie ustnej, ból w jamie ustnej, świąd warg, świąd, pokrzywka, wysypka, uczucie zmęczenia, nieokreślone przykre uczucie bólu w klatce piersiowej.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Grazax.

4.3. Komentarz Agencji

W badaniach GT-12, P05239 i P08067 oceniano skuteczność terapii Grazax w leczeniu alergicznego nieżyty nosa (ANN). W badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej GT-12, P05239 oraz P08067 stwierdzono istotną statystycznie wyższą skuteczność terapii SLIT w porównaniu do placebo w zakresie DSS (średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i/ lub zapalenia spojówek) oraz TCS (całkowity wynik objawów i stosowania leków) w trakcie całego sezonu pylenia traw (GPS). Przedstawione dowody mają jednak ograniczenia.

Skale objawów i zużycia leków nie zostały zwalidowane, a kliniczne znaczenie zaobserwowanych różnic nie jest jasne. Dodatkowo, pacjenci byli zobowiązani do rejestrowania swoich objawów oraz stosowania leków ratunkowych w codziennych zapisach w dziennikach. Stopień, w jakim pacjenci przestrzegali zasad wypełniania dzienników, nie jest jasny. W zależności od podejścia do analiz danych, pacjenci musieli mieć tylko jedno zarejestrowane DSS lub DMS, aby zostać uwzględnionymi w analizach. Ilość brakujących danych dla poszczególnych pacjentów nie jest znana; zauważono jednak, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizach była konsekwentnie mniejsza niż liczba pacjentów losowo przydzielonych do badania (w badaniu P05239 do badania włączono: SLIT – 173, PLA -167, podczas gdy analizie poddano: SLIT-149, PLA 158). Brakujące dane, zarówno na poziomie obserwacji, jak i pacjenta, mogły wprowadzić błąd do wyników.

Zalecenia WAO dotyczące oceny skuteczności immunoterapii w AR sugerują użycie łączonego wyniku (objawy plus stosowanie leków ratunkowych), a różnica $\geq 20\%$ między grupą leczoną a placebo w tym wyniku powinna oznaczać klinicznie istotną różnicę. W badaniach P05239 i P08069 różnica ta wynosiła powyżej 20, natomiast w badaniu GT-12 nie raportowano danych dotyczących TCS. Należy zauważyć, że mimo osiągnięcia różnicy $\geq 20\%$ w TCS, absolutne różnice były małe, co może wpływać na interpretację skuteczności w kontekście niższej skali objawów.

Ponadto, wyniki RQLQ (wskaźnik jakości życia związanej ze zdrowiem) zostały przedstawione w jednym badaniu P05239 (z badania P08067 nie wyodrębniono wyników dla populacji pediatrycznej), gdzie wykazano istotną statystycznie poprawę wyników jakości życia mierzonych kwestionariuszem RQLQ. Jednak w badaniu jedna z domen dotycząca emocji nie była badana w grupie dzieci w wieku 6-12 lat. Wytyczne WAO podkreślają, że skupienie się jedynie na manifestacjach klinicznych (objawy ze strony oczu, nosa, płuc) może nie odzwierciedlać całkowitego obciążenia chorobami alergicznymi, ponieważ obecnie istnieją dowody, że alergologia to choroba systemowa, prowadząca do objawów niespecyficznych dla narządów, takich jak zmęczenie czy brak koncentracji. Wyniki badania P05239 dotyczące jakości życia nie zawierają danych ze wszystkich domen dla całej populacji badanej, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Pacjenci włączani do badania byli uczuleni, nie tylko na pyłki traw, ale także na inne alergeny, co mogło zaburzać wyniki analiz.

W przypadku długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Grazax w analizowanej populacji chorych włączono tylko 1 badania RCT – GAP.

W metaanalizie Dranitsaris 2014 wykazano lepszą skuteczność Oralair w porównaniu do SCIT i Grazax. Ponadto, nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku przedwczesnego przerwania terapii z powodu działań niepożądanych. Oralair wykazuje przynajmniej równą skuteczność i porównywalne bezpieczeństwo w porównaniu do SCIT oraz Grazax, przy niższych kosztach rocznych. Do analizy włączono 20 badań RCT, przeprowadzonych w populacji zarówno dorosłych, jak i dzieci. W metaanalizie brakuje wniosków specyficznych dla stosowania analizowanych SLIT w populacji dzieci od 5. do 18 roku życia.

Należy podkreślić, iż heterogeniczność w projektowaniu i jakości badań oceniających podskórne immunoterapie alergiczne jak Grazax, Oralair, czy Staloral ogranicza ich porównywalność.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących ocenianą technologię we wnioskowanej populacji z komparatorem, produktem do terapii podskórnej Purethal.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów stosowania produktu Grazax (wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej) 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.

Technika analityczna

Wnioskodawca założył brak różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną i komparatorem i w związku z tym założeniem wykonał analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA, ang. *cost consequence analysis*).

Porównywane interwencje

Jako komparator dla wnioskowanej technologii (leku Grazax podawanego w ramach immunoterapii podjęzykowej, SLIT) przyjęto preparat Purethal (mieszanki alerooidów pyłków roślin), stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT).

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 rok (12 miesięcy).

Model analizy

W celu oszacowania kosztów stosowania analizowanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym wnioskodawca wykorzystał, dostosowany do warunków polskich, model wykonany w programie Microsoft Excel. W związku z przyjętym założeniem o braku różnic w efektach leczenia pomiędzy technologią wnioskowaną i opcjonalną, w przeprowadzonej analizie uwzględniono jedynie koszty różniące (koszty rozważanych technologii medycznych, koszt wizyt ambulatoryjnych, koszt transportu oraz koszt utraconej produktywności rodziców/opiekunów pacjentów).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak możliwości zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego porównania rozpatrywanych technologii (wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Grazax z preparatem Purethal) w analizie przyjęto założenie o braku różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie pomiędzy technologią wnioskowaną i komparatorem.

Uwzględnione koszty

W przeprowadzonej analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie (tj. koszty leków oraz koszty wizyt ambulatoryjnych), a dodatkowo wnioskodawca uwzględnił również koszty transportu ze względu na konieczność wizyt pacjenta w związku z podaniem immunoterapii alergenowej. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono koszty z perspektywy społecznej, tj. uwzględniono koszty utraconej produktywności rodziców/opiekunów pacjentów, związane z koniecznością przetransportowania dziecka na

wizytę lekarską oraz opieki nad dzieckiem w trakcie trwania wizyt. W AWA nie przedstawiono kosztu z perspektywy społecznej, wyniki scenariusza uwzględniającego ten koszt przedstawiono w AE wnioskodawcy (w rozdz. 7)

W analizie przyjęto, że wnioskowany lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece w ramach nowej grupy limitowej.

Tabela 31. Koszt technologii wnioskowanej

Prezentacja	CZN [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]
Grazax , 75 000 SQ-T, 30 liofilizatów doustnych						
Grazax , 75 000 SQ-T, 30 liofilizatów doustnych						

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka

Tabela 32. Proponowany RSS wnioskowanego leku

Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Zwrot pieniędzy do płatnika publicznego [zł]	WDŚ [zł]	Koszt ostateczny dla płatnika publicznego [zł]
Grazax , 75 000 SQ-T, 30 liofilizatów doustnych				

Wg ChPL Grazax oceniany preparat należy przyjmować w dawce 1 liofilizat doustny na dobę, co w przypadku przyjmowania w schemacie całorocznym dałoby 12 opak./pacj./rok.

Koszt komparatora, preparatu Purethal, przyjęto wg Obwieszczenia MZ z dn. 18.12.2024 r.

Tabela 33. Koszt refundowanego preparatu Purethal przyjęty w AE wnioskodawcy

Nazwa, postać	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Dopłata NFZ [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]
Purethal , zawiesina do wstrzykiwań, 20 000 AUM/ml, 1 fiol.po 3 ml + 8 strz. z igłą	234,36	268,30	268,30	268,30	0,00

Koszty wizyt ambulatoryjnych wyznaczono zgodnie z katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ).

Tabela 34. Przyjęty w AE koszt wizyty ambulatoryjnej

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

Średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta na rok dla poszczególnych rodzajów terapii uwzględnionych w modelu oszacowano zgodnie z następującymi założeniami:

- Zgodnie z 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.
- Zgodnie z ChPL Purethal, leczenie 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 (wg publikacji Farraia 2023). Pierwsza dawka powinna być przyjęta w obecności lekarza, zaś po przyjęciu dawki pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarską przez 20-30 minut.
- W analizie podstawowej przyjęto pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (100% compliance) dla terapii SLIT i SCIT. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz uwzględniający 80% compliance obu terapii (SLIT i SCIT) oraz scenariusz, w którym w oparciu o pracę Rønborg 2016, przyjęto współczynnik compliance na poziomie 80% dla produktu leczniczego Grazax i 100% dla produktu Purethal (z uwagi na każdorazowe podanie preparatu Purethal w ramach wizyty ambulatoryjnej to lekarz dostosowuje i ustala optymalną dawkę, stąd brak możliwości ograniczonego podania szczepionki).

Biorąc pod uwagę różnice w sposobie podawania wnioskowanego leku i komparatora (każde podanie preparatu Purethal musi być wykonywane przez lekarza; natomiast produkt leczniczy Grazax jest podawany doustnie i nie wymaga podania w obecności lekarza) w analizie podstawowej z perspektywy wspólnej uwzględniono również koszty transportu do poradni alergologicznej. W opinii wnioskodawcy: „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”. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze w których uwzględniono minimalny oraz maksymalny koszt transportu (przyjmując odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni na poziomie odpowiednio 5 km oraz 100 km) oraz scenariusz nieuwzględniający tego kosztu.

Koszt transportu wyznaczono w oparciu o raport organizacji pacjenckiej (Kotarba 2017), przyjmując, że średnią odległość pacjentów z wnioskowanej populacji od miejsca zamieszkania do specjalisty jest równa analogicznej odległości pacjentów z chorobami reumatycznymi i wynosi około 42,15 km, natomiast średni koszt za 1 km wyznaczono jako stawkę przebiegu pojazdu, obowiązującą od 17.01.2023 r., na poziomie 1,15 zł/1km.

Tabela 35. Przyjęty w analizie wnioskodawcy koszt transportu ponoszony przez pacjentów

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

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

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie ekonomicznej wnioskodawca nie uwzględnił użyteczności stanów zdrowia ze względu na przyjęte założenie o braku różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem.

Dyskontowanie

Nie dotyczy (horyzont czasowy przyjęty w analizie nie przekracza roku).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36. Wyniki analizy CMA – perspektywa NFZ i perspektywa wspólna

Koszty	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa NFZ + pacjent [zł]	
	Grazax	Purethal	Grazax	Purethal
Z RSS				
Koszt zakupu leku				
Koszt wizyt ambulatoryjnych				
Koszt transportu				
Koszt całkowity				
Koszt inkrementalny				
Bez RSS				
Koszt zakupu leku				
Koszt wizyt ambulatoryjnych				
Koszt transportu				
Koszt całkowity				
Koszt inkrementalny	1 027,86		139,84	

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą minimalizacji kosztów stosowanie produktu leczniczego Grazax z perspektywy NFZ generuje rocznie [redacted] w porównaniu do stosowanie preparatu Purethal [redacted] przy uwzględnieniu RSS i o ok. 1028 zł przy nieuwzględnieniu RSS). Natomiast z perspektywy wspólnej stosowanie produktu Grazax [redacted] i droższe przy nieuwzględnieniu RSS (o ok. 140 zł rocznie).

Analiza kosztów-konsekwencji (CCA)

Wnioskodawca przedstawił dodatkowo analizę konsekwencji zdrowotnych oraz kosztów porównywanych technologii, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Analiza kosztów konsekwencji wnioskodawcy

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 Puretha[®] 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 Puretha[®]. 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>		

Punkt końcowy	Grazax	Purethal
Bezpieczeństwo		
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).		
Koszty terapii z RSS (perspektywa NFZ/perspektywa wspólna)		
Koszt zakupu leku, PLN	██████████	██████████
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	██████████	██████████
Koszt transportu, PLN	██████████	██████████
Koszt całkowity, PLN	██████████	██████████
Koszty terapii bez RSS (perspektywa NFZ/perspektywa wspólna)		
Koszt zakupu preparatu, PLN	██████████	██████████
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	██████████	██████████
Koszt transportu, PLN	██████████	██████████
Koszt całkowity, PLN	██████████	██████████

^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.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przeprowadzaniem AE metodą CMA, wnioskodawca wykonał analizę progową w sposób zgodny z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. przedstawiając oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Tabela 38. Analiza progowa wnioskodawcy

Produkt	Cena Progowa [zł]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Grazax, 75 000 SQ-T, 30 liofilizatów doustnych	██████████	██████████	██████████	██████████

W wariancie z RSS obliczona przez wnioskodawcę cena produktu Grazax, przy której zrównano koszt stosowania preparatów wnioskowanej terapii i komparatora, ██████████

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Grazax nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Z uwagi na fakt, iż lek Purethal jest obecnie jedynym lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, oszacowania różnicy w kosztach

wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę spełniają jednocześnie kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę, w której przetestowane zostały scenariusze przedstawione w tabeli poniżej:

Tabela 39. Scenariusze analizy wrażliwości

Scenariusz	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Compliance	Pełne przestrzeganie zaleceń	Poziom <i>compliance</i> dla Grazax i Purethal 80%
		Poziom <i>compliance</i> dla produktu Grazax wg publikacji Rønborg 2016 a dla Purethal pełne przestrzeganie zaleceń
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)
		Maksymalny koszt transportu pacjenta (maksymalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)
		Brak (założenie skrajnie konserwatywne)
Perspektywa	Perspektywa NFZ lub wspólna NFZ i pacjenta	Perspektywa społeczna (koszty utraconej produktywności rodzica/opiekuna pacjenta)
Poziom odpłatności		
Roczne zużycie opakowań poszczególnych preparatów		

Z perspektywy NFZ największy wpływ na wyniki analizy ma:

[Redacted text]

[Redacted text]

Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) największy wpływ na wyniki analizy ma:

[Redacted text]

[Redacted text]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wnioskowany lek porównano z preparatem Purethal stosowanym w podskórnej immunoterapii alergenowej (SCIT). W opinii analityków Agencji zasadnym byłoby przedstawienie porównania również względem nierfundowanych immunoterapii podjęzykowych (SLIT), tj. leków Staloral 300 oraz Oralair, które są szeroko stosowane we wnioskowanym wskazaniu (szerzej ograniczenie to opisano w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizy konsekwencji kosztów (CCA) ze względu na założony brak różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną i komparatorem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Przegląd systematyczny został przeprowadzony, natomiast nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Grazax z komparatorem w analizowanej populacji chorych. W ocenie analityków Agencji nie przedstawiono wystarczających dowodów na równorzędność porównywanych technologii i z tego względu właściwą metodą wydaje się pozostawać analiza kosztów konsekwencji (CCA).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 1 roku (12 miesięcy), co jest zasadne, ponieważ analizie podlegały jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku i komparatora.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE	Przyjęte w scenariuszu podstawowym AE wnioskodawcy koszty stosowania porównywanych terapii () Ponadto wątpliwości budzi uwzględnienie w scenariuszu podstawowym analizy kosztów dojazdu pacjentów do poradni. Szerszy komentarz tych ograniczeń przedstawiono w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA. Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA) w analizie nie dokonywano oszacowań efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dyskontowanie nie miało w tym przypadku zastosowania, ponieważ horyzont czasowy przyjęty w analizie nie przekraczał roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA) do uzyskania wyniku analizy nie były wykorzystywane użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

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

- 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.

Komentarz analityków:

Ze względu na brak możliwości oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu wnioskowanie o zbliżonej skuteczności obu immunoterapii alergenowych należy uznać za dyskusyjne, a jako podstawową technikę analityczną należałoby uznać analizę kosztów-konsekwencji.

2. 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 okołosezonowo jak i całorocznie – stąd przyjęcie wyłącznie zużycia według schematu całorocznego bądź okołosezonowego byłoby obarczone dużym błędem, a zastosowanie średniego rocznego zużycia przypadającego na 1 pacjenta umożliwi 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 wnosić dodatkowych informacji.

Komentarz analityków:

Należy zwrócić uwagę, że przyjęte w scenariuszu podstawowym AE wnioskodawcy czasy stosowania porównywanych terapii

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AE wnioskodawcy przedstawiono porównanie kosztów stosowania wnioskowanej technologii z jedynym refundowanym preparatem (Purethal) dostępnym we wnioskowanym wskazaniu. Jednocześnie wnioskodawca wskazał, że we wnioskowanym wskazaniu

Również ekspert kliniczny ankietowany przez AOTMiT (prof. Karina Jahnz-Różyk) wskazała, że we wnioskowanej populacji preparaty Staloral i Oralair stosuje łącznie ponad 37% pacjentów.

W związku z powyższym w opinii analityków Agencji zasadnym byłoby przedstawienie porównania kosztów stosowania wnioskowanego leku również względem ww. nier refundowanych terapii, z czym zwrócono się do wnioskodawcy w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca nie przedstawił takiego porównania, argumentując to następująco: „Z uwagi na to, że jedyną refundowaną technologią opcjonalną dla preparatu Grazax® jest preparat Purethal® odstąpiono od uwzględnienia, w ramach przeglądu systematycznego literatury, porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i nier refundowanych technologii opcjonalnych, co jest zgodne z treścią Rozporządzenia MZ, ponieważ przegląd zawiera „porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi” (...) „Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Grazax i jedynego refundowanego obecnie leku stosowanego w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek (preparatu Purethal® podawanego podskórnie; Obwieszczenie MZ), wywołanego przez pyłki traw, jest zatem wystarczające do przeprowadzenia obiektywnej analizy. Należy pamiętać, że główne różnice w ocenianych technologiach w analizie klinicznej wynikały przede wszystkim z odmiennej drogi podania (patrz AK Grazax), co pozwala sądzić, że analiza skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Grazax® w porównaniu do innych preparatów podawanych doustnie nie będzie wносиła wartości dodanej do całego raportu.

W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, których wyniki przedstawiono w rozdz. 5.3.4 niniejszej AWA. Wskazują one, że z perspektywy wspólnej roczny koszt stosowania preparatu Grazax [redacted] niż roczne koszty stosowania nier refundowanych komparatorów (preparatów Staloral 300 oraz Oralair).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

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

1. 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. Upraszczając założono, że każda wizyta w celu podania leku jest wiązana z utraconą produktywnością.

Komentarz analityków Agencji:

Zdaniem analityków Agencji analiza ekonomiczna z perspektywy pacjenta nie powinna uwzględniać kosztów dojazdu z miejsca zamieszkania do poradni. Koszty te są właściwe dla analizy z perspektywy społecznej, co zostało zasygnalizowane wnioskodawcy w piśmie w sprawie niespełnienia przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych.

2. 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 Rønberg 2016, dotyczącej stosowania SLIT w populacji chorych odczulanych na roztocza kurzu domowego).
3. 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.

Komentarz analityków:

Podobnie jak w przypadku uwzględniania [redacted], w przypadku analizy minimalizacji kosztów rozpatrywanie różnic w compliance budzi wątpliwości, gdyż uwzględnia jedynie wpływ stosowania leku na koszty, nie uwzględniając wpływu na efekty zdrowotne.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

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

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji w populacji ocenianej. Odnalazł 1 publikację (Dranitsaris 2014), której, po ocenie pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia, nie włączono jednak do analizy ze względu na brak porównania z właściwym komparatorem.

Walidacja zewnętrzna

W celu walidacji zewnętrznej modelu, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie 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. Odnalazł 1 publikację (Krsmanović 2024), w której jakość życia nastolatków z alergicznym nieżytem nosa (ARC) oceniano za pomocą kwestionariusza EQ 5D-3L. Wynik kwestionariusza w grupie ARC wynosił 0,661 (SD=0,267), a w grupie kontrolnej (obejmującej zdrowych pacjentów) 0,943 (SD=0,088).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W opinii analityków Agencji w analizie ekonomicznej zasadnym jest uwzględnienie jako komparatorów (oprócz preparatu Purethal) także nier refundowanych produktów leczniczych nabywanych przez pacjentów w ramach rynku prywatnego (Oralair oraz Staloral 300). Zostały one wskazane przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet (BIA Grazax), a także przez eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT (prof. K. Jahnz-Różyk), jako najczęściej stosowane w odczulaniu na pyłki traw i jednocześnie jako terapie, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię.

W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych AOTMiT przedstawiono porównanie rocznych kosztów wnioskowanej terapii oraz rocznych kosztów jakie ponoszą pacjenci stosujący nier refundowane preparaty Oralair oraz Staloral 300 kupowane w ramach rynku prywatnego. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie zarejestrowanych wskazań oraz dawkowania (wg ChPL) każdego z tych produktów.

Tabela 41. Porównanie zarejestrowanych wskazań oraz dawkowania produktów (wg ChPL)

Produkt	Wskazanie zarejestrowane	Dawkowanie						
Grazax (75 000 SQ-T, liofilizat podjęzykowy)	Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych), z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wyników skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.	Zalecana dawka dla osób dorosłych i dzieci (w wieku 5 lat lub starszych) to jeden liofilizat podjęzykowy (75 000 SQ-T) na dobę.						
Oralair (100 IR & 300 IR, 100 IR / 300 IR, tabletki podjęzykowe)	Leczenie alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnoego i (lub) obecności swoistych IgE w surowicy	<p><u>Leczenie wstępne:</u> Dawka produktu leczniczego ORALAIR powinna być zwiększana przez trzy dni do osiągnięcia dawki podtrzymującej zgodnie z poniższym schematem.</p> <table border="1"> <tr> <td>Dzień 1</td> <td>1 tabletki 100 IR</td> </tr> <tr> <td>Dzień 2</td> <td>2 tabletki 100 IR jednocześnie</td> </tr> <tr> <td>Dzień 3</td> <td>1 tabletki 300 IR</td> </tr> </table> <p>Dawka dla dorosłych, młodzieży i dzieci wynosi 300 IR na dobę.</p>	Dzień 1	1 tabletki 100 IR	Dzień 2	2 tabletki 100 IR jednocześnie	Dzień 3	1 tabletki 300 IR
Dzień 1	1 tabletki 100 IR							
Dzień 2	2 tabletki 100 IR jednocześnie							
Dzień 3	1 tabletki 300 IR							

Produkt	Wskazanie zarejestrowane	Dawkowanie																																																
	przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (<i>Pooideae</i>)*	Leczenie podtrzymujące z użyciem jednej tabletki podjęzykowej ORALAIR 300 IR na dobę należy kontynuować do zakończenia sezonu pylenia traw. Leczenie powinno być rozpoczęte około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia.																																																
Staloral 300 (300 IR/ml, Roztwór do stosowania podjęzykowego)	Schorzenia alergiczne (typ I alergii wg klasyfikacji Gella i Coombsa), objawiające się nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej) o charakterze sezonowym lub całorocznym. (Nie zaleca się stosowania immunoterapii alergenowej u dzieci w wieku poniżej 5 lat)	<p><u>Leczenie podstawowe:</u> produkt leczniczy stosuje się codziennie, zwiększając każdego dnia dawkę, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej według poniższego schematu:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Pierwszy tydzień</th> <th colspan="3">Drugi tydzień</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Stężenie: 10 IR/ml</th> <th colspan="3">Stężenie: 300 IR/ml</th> </tr> <tr> <th>Dzień</th> <th>liczba naciśnieć</th> <th>Dawka (IR)</th> <th>Dzień</th> <th>liczba naciśnieć</th> <th>Dawka (IR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>180</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>240</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>5</td> <td>10</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Powyższy schemat dawkowania należy uważać za wskazówkę i przykład leczenia. Leczenie można modyfikować w zależności od stanu pacjenta i jego reakcji na leczenie.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> Zalecane dawkowanie produktu leczniczego to przynajmniej 4 naciśnięcia 3 razy w tygodniu lub 2 do 4 naciśnięć podawanych codziennie, przy zastosowaniu roztworu o stężeniu 300 IR/ml. Na ogół codzienne przyjmowanie tego produktu pozwala na lepsze przestrzeganie dawkowania niż przyjmowanie go 3 razy w tygodniu. Z tego względu zaleca się przyjmowanie codziennie.</p>	Pierwszy tydzień			Drugi tydzień			Stężenie: 10 IR/ml			Stężenie: 300 IR/ml			Dzień	liczba naciśnieć	Dawka (IR)	Dzień	liczba naciśnieć	Dawka (IR)	1	1	2	6	1	60	2	2	4	7	2	120	3	3	6	8	3	180	4	4	8	9	4	240	5	5	10			
Pierwszy tydzień			Drugi tydzień																																															
Stężenie: 10 IR/ml			Stężenie: 300 IR/ml																																															
Dzień	liczba naciśnieć	Dawka (IR)	Dzień	liczba naciśnieć	Dawka (IR)																																													
1	1	2	6	1	60																																													
2	2	4	7	2	120																																													
3	3	6	8	3	180																																													
4	4	8	9	4	240																																													
5	5	10																																																

* Grupa homologiczna traw wiechlinowatych (*Pooideae*) klimatu umiarkowanego: *Phleum pratense* (tymotka łąkowa), *Anthoxanthum odoratum* (Tomka wonna), *Avena sativa* (Owies zwyczajny), *Dactylis glomerata* (Kupkówka pospolita), *Festuca spp.* (Kostrzewa), *Holcus lanatus* (Kłosówka wełnista), *Hordeum vulgare* (Jęczmień zwyczajny), *Lolium perenne* (Życica trwała), *Poa pratensis* (Wiechlika łąkowa), *Secale cereale* (Żyto zwyczajne), *Triticum aestivum* (Pszennica zwyczajna).

Do obliczeń własnych wykorzystano średnie roczne zużycie opakowań poszczególnych produktów w 2024 roku, [redacted] Ceny produktów Staloral 300 (300 zł³) oraz Oralair 90 tabl. (890 zł⁴) przyjęto wg portalu internetowego <https://bartoszmowi.pl/> (najtańsze dostępne ceny opakowań tych leków z portali mp.pl, bartoszmowi.pl, indeks24.pl, gdziepolek.pl). W przypadku wnioskowanej interwencji (preparatu Grazax) uwzględniono cenę zawierającą zaproponowany RSS. W obliczeniach pominięto koszt wizyt ambulatoryjnych oraz koszt transportu, ponieważ wg założeń wnioskodawcy koszty te będą identyczne dla wszystkich porównywanych produktów. Wyniki rocznych kosztów stosowania wnioskowanej technologii oraz komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Obliczenia własne AOTMiT - porównanie rocznego kosztu preparatu Grazax oraz nierfundowanych komparatorów

Produkt	Roczne zużycie na 1 pacjenta [opak.]	Cena 1 opakowania [zł]	Roczny koszt z perspektywy wspólnej*
Grazax (75 000 SQ-T, liofilizat podjęzykowy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oralair (100 IR & 300 IR, 100 IR / 300 IR, 90 tabl. podjęzyk.)	[redacted]	890	[redacted]
Staloral 300 (300 IR/ml, Roztwór do stosowania podjęzykowego)	[redacted]	300	[redacted]

³ https://bartoszmowi.pl/phx_preparat/27183

⁴ https://bartoszmowi.pl/phx_preparat/47085

* w przypadku leku Grazax koszt z perspektywy wspólnej jest równy kosztowi ponoszonemu przez NFZ (przy założeniu że wnioskowany lek będzie wpisany na listę leków bezpłatnych dla świadczeniobiorców poniżej 18 r.ż.), natomiast w przypadku leków Oralair oraz Staloral koszt z perspektywy wspólnej jest równy kosztowi ponoszonemu przez pacjentów (leki te nie są obecnie refundowane w Polsce)

Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują, że z perspektywy wspólnej roczny koszt stosowania preparatu Grazax [redacted] niż roczne koszty stosowania komparatorów (preparatów Staloral 300 oraz Oralair).

5.3.5. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie kosztów stosowania leku Grazax (podawanego w ramach immunoterapii podjęzykowej, SLIT) względem preparatu Purethal (podawanego w ramach immunoterapii podskórnej, SCIT), stosowanych 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 rozpoznany dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą minimalizacji kosztów zakładającą uwzględnienie wnioskowanego leku w wykazie D1 (bezpłatnych leków dla populacji <18 lat) stosowanie produktu leczniczego Grazax z perspektywy NFZ generuje rocznie [redacted] w porównaniu do stosowanie preparatu Purethal [redacted] przy uwzględnieniu RSS i o ok. 1028 zł przy nieuwzględnieniu RSS). Natomiast z perspektywy wspólnej stosowanie produktu Grazax jest [redacted] od komparatora przy uwzględnieniu RSS [redacted] i droższe przy nieuwzględnieniu RSS (o ok. 140 zł rocznie).

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny produktu Grazax, przy której zrównano koszt stosowania preparatów Grazax i Purethal wyniosły w wariancie z RSS [redacted]

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Z uwagi na fakt, iż lek Purethal jest obecnie jedynym lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę spełniają jednocześnie kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy ma [redacted]

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Grazax z preparatem Purethal w analizowanej populacji chorych. Wnioskowanie o zbliżonej skuteczności obu immunoterapii alergenowych jest zatem ograniczone, a wybór techniki analitycznej jako CMA dla porównania produktu Grazax z dotychczas refundowanym komparatorem, należy uznać za dyskusyjny. Ze względu na brak możliwości oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu, jako podstawową technikę analityczną należałoby uznać analizę kosztów konsekwencji. Należy mieć jednak na uwadze, iż w analizie wnioskodawcy zaprezentowano wyniki analizy kosztów konsekwencji.

Wątpliwości budzi również uwzględnienie w scenariuszu podstawowym analizy kosztów dojazdu z miejsca zamieszkania do poradni alergologicznej, ponieważ koszty te są właściwe dla analizy z perspektywy społecznej.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że przyjęte [redacted]

[REDACTED]

W opinii analityków Agencji zasadnym byłoby przedstawienie porównania kosztów stosowania wnioskowanego leku również względem nier refundowanych terapii SLIT, obecnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują, że z perspektywy wspólnej roczny koszt stosowania preparatu Grazax [REDACTED] niż roczne koszty stosowania preparatów Staloral 300 oraz Oralair (szczegółowe obliczenia przedstawiono w rozdz. 5.3.4 AWA).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. phleum pratense) 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy wspólnej (tj. perspektywa płatnika publicznego i perspektywa pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2026-2027).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji produktu leczniczego Grazax w ocenianym wskazaniu (chorzy leczeni refundowanym preparatem Purethal oraz nierefundowanymi produktami Staloral 300, Oralair, Grazax i pozostałymi preparatami), oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację produktu leczniczego Grazax w ramach refundacji aptecznej (chorzy leczeni produktem leczniczym Grazax, preparatem Purethal, preparatem Staloral 300 i pozostałymi preparatami).

Warianty analizy

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

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

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Grazax zakładają finansowanie w ramach nowej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowania populacji docelowej uwzględnionej w analizie wpływu na budżet wykorzystano rzeczywiste dane sprzedażowe.

Tabela 43. Liczba pacjentów w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, inicjujących odczulanie na pyłki traw

Preparat	Dane sprzedażowe + założenia			Scenariusz podstawowy (BC)			Wariant minimalny (MIN)			Wariant maksymalny (MAX)		
Rok analizy												
Purethal												
Staloral 300 688 lecz. podst.												
Grazax												
Oralair 90 tabl.												
Pozostałe*												
SUMA												

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty leków (wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych)
- koszty wizyt ambulatoryjnych
- koszty transportu z perspektywy pacjenta
- koszty utraconej produktywności

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

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że chorzy stosują refundowany w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem MZ – preparat Purethal oraz produkty nierefundowane stosowane w immunoterapii alergenowej alergenami pyłków w traw leczeniu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek wywołanego przez pyłki traw.

W scenariuszu nowym przyjęto stosowanie produktu leczniczego Grazax® i przejmowanie rynku terapii stosowanych w immunoterapii alergenowej alergenami pyłków traw.

Tabela 44. Przejmowanie rynku innych AIT

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]				
Koszty pozostałe [PLN]				
Koszty sumaryczne [PLN]				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]				
Koszty pozostałe [PLN]				
Koszty sumaryczne [PLN]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]				
Koszty pozostałe [PLN] *				
Koszty sumaryczne [PLN]	10 994 488	22 988 130		

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Grazax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariantcie z RSS , natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 11,0 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 23,0 mln w 2. roku refundacji.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna

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

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe [PLN] *	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne [PLN]	5 343 969	12 204 636	[REDACTED]	[REDACTED]

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

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Populacja docelowa oszacowana przez wnioskodawcę może być zaniżona. Oszacowania dokonano w oparciu o dane sprzedażowe [REDACTED] Dane CeZ pozyskane przez Agencję wskazują, że komparator- Purethal stosowany był w 2024 u 28 223 dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat. Należy jednak zwrócić uwagę, że są to pacjenci zarówno inicjujący terapię, jak i kontynuujący. Ponadto produkt ten stosowany jest w znacznie szerszej populacji, zarówno ze względu na liczbę alergoidów jak i zarejestrowane i refundowane wskazanie. Dodatkowo, [REDACTED] [REDACTED] również można przypuszczać, że liczba pacjentów będzie wyższa niż założona w analizach wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[REDACTED] Zdaniem eksperta ankietowanego przez Agencję, odsetek przejmowania rynku jest trudny do przewidzenia. Ekspert zwrócił natomiast uwagę, że: <i>Liczba pacjentów leczonych podskórnie może się zmniejszyć na rzecz leczonych podjęzykowo.</i>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego), a także testował przyjęcie alternatywnych wartości innych kluczowych parametrów analizy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

1. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem finansowania produktu leczniczego Grazax® we wnioskowanym wskazaniu oszacowano uwzględniając koszt nabycia leków stosowanych obecnie w leczeniu docelowej populacji chorych oraz po wprowadzeniu finansowania produktu leczniczego Grazax®. W analizach uwzględniono preparaty najczęściej stosowanych w odczulaniu na pyłki traw we wnioskowanej populacji pacjentów – Purethal, Staloral, Oralair i Grazax® oraz pozostałych jako jednej grupy. Z uwagi na brak dokładanych danych na temat liczby pacjentów stosujących poszczególne preparaty ujęte pod pojęciem „pozostałe” przyjęto konserwatywne założenie, że koszty ponoszone na leczenie populacji chorych tymi preparatami w scenariuszu istniejącym wynoszą 0 PLN, natomiast preparat Grazax® po wprowadzeniu refundacji przejmie odpowiedni odsetek (założenie) pacjentów stosujących te preparaty, generując tym samym właściwe dla niego koszty (uwzględnione w analizie). Należy się więc spodziewać, że rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w scenariuszu istniejącym są wyższe.
2. Uwzględniono również koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem za pomocą immunoterapii alergenowej, koszt transportu do poradni (związany z wizytą ambulatoryjną) oraz koszt utraconej produktywności rodziców/opiekunów pacjentów związany z czasem poświęconym na wizytę dziecka u specjalisty w ramach leczenia AIT (w ramach wariantu analizy wrażliwości). Ograniczeniem 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.
3. Uwzględniając fakt, że w przypadku AIT nie jest praktyką zmiana stosowanego preparatu, w szacowaniu populacji dla produktu leczniczego Grazax® [redacted] Ograniczeniem jest brak dostępności szczegółowych danych, dotyczących stosowania preparatu Oralair 100 IR & 300 IR (produkt Oralair stosowany w inicjacji terapii) – przyjęto, że dane dotyczące stosowania preparatu Oralair 300 IR 90 tabl. odpowiadają danym dotyczącym pacjentów inicjujących terapię tym preparatem.
[redacted]
5. Ograniczeniem danych wykorzystanych w niniejszej analizie jest łączne raportowanie liczby pacjentów/opakowań. bez wyszczególnienia wskazania, w którym dany produkt/preparat do immunoterapii został sprzedany – w przypadku preparatów Staloral i Purethal wskazanie rejestracyjne obejmuje również schorzenia alergiczne z objawami astmy, która często współwystępuje z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, dlatego przyjęto, że dane wykorzystane do oszacowania docelowej populacji chorych odpowiadają sprzedaży we wnioskowanym wskazaniu. Jest to ograniczenie

analizy, ale założenie jest założeniem konserwatywnym i bezpiecznym z perspektywy płatnika publicznego (może przeszacowywać potencjalną populację docelową dla produktu leczniczego Grazax®). Dodatkowo uwzględnione w ramach odczulania na pyłki traw preparaty zawierały mieszanki traw – w przeciwieństwie do preparatu Grazax, który zawiera standaryzowany wyciąg jednej trawy - tymotki łąkowej.

6. W oparciu o predykcje Wnioskodawcy przyjęto stopniowe przejmowanie rynku nowych chorych różniące się w zależności od preparatu i roku analizy.

Przyjęte założenia bazują na doświadczeniu i przewidywaniach Wnioskodawcy, niemniej są obarczone niepewnością, stąd testowano je w ramach analizy wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez analityków:

1. BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych, co wskazano w piśmie ws. niespełniania przez analizy wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił następujące uzasadnienie: *Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych jest obarczone bardzo dużą niepewnością ze względu na ograniczenie wynikające z niewielkiej liczby alergologów inicjujących terapię odczulającą, co potwierdzają utrzymujące się długie czasy oczekiwania na wizytę u tego specjalisty. Średni czas oczekiwania na wizytę u alergologa wynosi 137 dni (dane na dzień 14.02.2025 r.; ŚP 2025). Dodatkowym potwierdzeniem tego faktu jest aktualna liczba odczulanych chorych, która wynika z danych sprzedażowych [redacted]. Problem ten ogranicza zatem znacząco dostęp do odczulania, w efekcie nie wszyscy chorzy kwalifikujący się do odczulania mogą z niego skorzystać. Uwzględnienie danych epidemiologicznych przy oszacowaniu liczebności populacji docelowej dla preparatu Grazax prowadziłoby do przeszacowania liczebności omawianej populacji, co przełożyłoby się na błędne wyniki całości analiz.*
2. BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Populacja docelowa oszacowana przez wnioskodawcę może być zaniżona. Oszacowania dokonano w oparciu o dane sprzedażowe - [redacted]. Dane CeZ pozyskane przez Agencję wskazują, że komparator-Purethal stosowany był w 2024 u 28 223 dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat. Należy jednak zwrócić uwagę, że są to pacjenci zarówno inicjujący terapię, jak i kontynuujący. Ponadto produkt ten stosowany jest w znacznie szerszej populacji, zarówno ze względu na liczbę alergoidów jak i zarejestrowane i refundowane wskazanie. Dodatkowo, [redacted] również można przypuszczać, że liczba pacjentów będzie wyższa niż założona w analizach wnioskodawcy.
3. Zgodnie z analizą wnioskodawcy i stanem rzeczywistym: [redacted]

W BIA na s. 12 błędnie podano, że:

Tymczasem wskazany wyżej warunek oznacza, że produkt leczniczy kwalifikuje zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, jak zresztą wskazano w dodatkowym wariantcie analizy wrażliwości w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

Błędna informacja podana na s. 12 BIA nie wpływa na oszacowania w analizie podstawowej wnioskodawcy, [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawca przedstawił warianty analizy: prawdopodobny, minimalny (A) maksymalny (B) oraz dodatkowy (C), w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto przedstawiono łącznie 14 scenariuszy analizy wrażliwości dla alternatywnych wartości dotyczących następujących parametrów: przerywanie leczenia po 1. roku, compliance, koszt transportu (perspektywa pacjenta), poziom odpłatności (30% - brak refundacji w ramach listy D1 Obwieszczenia MZ), dodatkowy wzrost liczebności populacji docelowej spowodowany wzrostem dostępności doustnej szczepionki (preparat Grazax) oraz możliwością leczenia przez lekarzy pierwszego kontaktu, przejmowanie rynku innych AIT, roczne zużycie opakowań poszczególnych preparatów, scenariusz dla perspektywy społecznej (koszty utraconej produktywności pacjentów).

Tabela 49. Wybrane warianty analizy wrażliwości – perspektywa NFZ

Wariant	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Podstawowy	10 994 488	22 988 130		
Minimalny				
Maksymalny				
Poziom odpłatności				

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie maksymalnym z RSS oraz bez RSS wykazały

Tabela 50. Wybrane warianty analizy wrażliwości – perspektywa wspólna

Wariant	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Podstawowy	5 343 969	12 204 636		
Minimalny				
Maksymalny				
Brak kosztów transportu (SA7)				
Perspektywa społeczna				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. phleum pratense) 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.

Według analizy wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Grazax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariantcie z RSS [REDACTED], natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 11,0 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 23,0 mln w 2. roku refundacji.

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

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

Głównym ograniczeniem analizy są szacunki dotyczące wielkości populacji. Populacja docelowa oszacowana przez wnioskodawcę może być zaniżona. Oszacowania dokonano w oparciu o dane sprzedażowe - [REDACTED], Dane CeZ pozyskane przez Agencję wskazują, że komparator- Purethal stosowany był w 2024 u 28 223 dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat. Należy jednak zwrócić uwagę, że są to pacjenci zarówno inicjujący terapię, jak i kontynuujący. Ponadto produkt ten stosowany jest w znacznie szerszej populacji, zarówno ze względu na liczbę alergoidów jak i zarejestrowane i refundowane wskazanie. Dodatkowo, [REDACTED] również można przypuszczać, że liczba pacjentów będzie wyższa niż założona w analizach wnioskodawcy.

Niepewność dotyczy także oszacowań przejęcia rynku innych terapii stosowanych w immunoterapii alergenowej alergenami pyłków traw.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Grazax w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - www.tlv.se oraz <https://www.sbu.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.03.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Grazax, grass pollen allergen. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje francuskiej agencji HAS (z 2010 roku oraz 2016 roku) oraz jedną negatywną rekomendację kanadyjską CADTH/CDEC 2014, które dotyczyły finansowania produktu Grazax/Grastek w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek u pacjentów od 5 r.ż.. Ponadto odnaleziono dokument szkockiej agencji HTA SMC 2013 z informacją, iż produkt Grazax nie jest rekomendowany do stosowania ze względu na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny. Zarówno rekomendacje HAS jak i CADTH dotyczą stosowania preparatu Grazax/Grastek u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na tradycyjne leczenie farmakologiczne lub, u których występuje nietolerancja tego leczenia.

Francuska agencja HAS w swojej pozytywnej rekomendacji podkreśliła, że wnioskowany preparat oferuje niewielką poprawę leczenia we wnioskowanej populacji, jednocześnie dostępne dane kliniczne nie pozwalają na oszacowanie spodziewanego wpływu na zachorowalność w porównaniu z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi, z których część nie została jeszcze oceniona przez HAS. W kanadyjskiej rekomendacji również zwrócono uwagę na niepewną korzyść kliniczną wnioskowanego leku.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne wnioskowanej technologii

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2010/2016 (Francja)	Leczenie alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek wywołanego pyłkami traw u dorosłych i dzieci (w wieku od 5 lat) z objawami klinicznymi i dodatnim wynikiem testu skórniego na pyłki traw i/lub obecnością swoistych dla pyłków traw IgE.	HAS rekomenduje umieszczenie leku Grazax na liście leków refundowanych ze środków publicznych oraz na liście produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania w II linii leczenia we wnioskowanym wskazaniu u dorosłych i dzieci (w wieku od 5 lat). Dzieci, które będą kierowane na leczenie powinny zostać starannie przebadane. Komitet uważa, że preparat GRAZAX oferuje niewielką poprawę rzeczywistych korzyści (IAB IV) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek wywołanych pyłkami traw u pacjentów uczulonych wyłącznie na pyłki traw, którzy nie reagują odpowiednio na leczenie łagodzące objawy, tj. leki przeciwhistaminowe i/lub kortykosteroidy podawane jakkolwiek drogą. Dostępne dane kliniczne dotyczące preparatu GRAZAX nie pozwalają na oszacowanie spodziewanego wpływu tego leku na zachorowalność w porównaniu z obecnym leczeniem alergicznego nieżyty nosa. Ponadto komitet zwrócił uwagę, że istnieją alternatywne metody leczenia, z których część nie została jeszcze oceniona.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH/CDEC 2014	Redukcja objawów i dolegliwości związanych z umiarkowanym do ciężkiego sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanego przez pyłki tymotki łąkowej i innych traw (z towarzyszącym lub bez zapalenia spojówek) u dorosłych i dzieci w wieku 5 lat i starszych, potwierdzonych klinicznie istotnymi objawami przez co najmniej dwa sezony pylenia oraz dodatnim wynikiem testu skórniego i/lub dodatnim wynikiem swoistego przeciwciała immunoglobuliny E dla Phleum pratense, którzy nie odpowiedzieli na tradycyjne leczenie farmakologiczne lub są na nie nietolerancyjni.	Produkt Grastek (Merck-Canada, nazwa handlowa preparatu Grazax m.in. w USA i Kanadzie) nie jest rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych, ponieważ korzyść kliniczna produktu leczniczego jest niepewna a wyniki uwzględnionych randomizowanych badań kontrolowanych wskazują na niewielką absolutną różnicę między produktem Grastek, a placebo.
SMC 2013 (Szkocja)	Leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołane przez pyłki traw u osób od ukończonego 5. r.ż. z klinicznymi istotnymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i/lub testu w kierunku swoistej IgE na pyłki traw.	Produkt Grazax nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland z uwagi na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Belgia	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Bułgaria	Brak refundacji	Nie dotyczy	■
Chorwacja	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Cypr	Brak refundacji	Nie dotyczy	■
Czechy	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Dania	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Estonia	Brak refundacji	Nie dotyczy	■
Finlandia	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Francja	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Grecja	Brak refundacji	Nie dotyczy	■
Hiszpania	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Holandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	■
Irlandia	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Islandia	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Liechtenstein	Brak refundacji	Nie dotyczy	■
Litwa	Brak refundacji	Nie dotyczy	■
Luksemburg	Brak refundacji	Nie dotyczy	■
Łotwa	Brak refundacji	Nie dotyczy	■
Malta	Brak refundacji	Nie dotyczy	■
Niemcy	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Norwegia	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Portugalia	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Rumunia	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Słowacja	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Słowenia	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Szwajcaria	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Szwecja	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■
Węgry	Brak refundacji	Nie dotyczy	■
Włochy	Tak	Bez ograniczeń, zastosowanie zgodne z CHPL	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na 30.10.2024 r.) produkt leczniczy Grazax jest refundowany w 19 na 30 wyżej wymienionych krajów UE i EFTA. Refundacja w każdym z tych krajów dotyczy pełnego zakresu wskazań zgodnie z ChPL, ■

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.12.2024 r., znak PLR.4500.3937.2024.3.RBO (data wpływu do AOTMiT 16.12.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Grazax, Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy, tymotki łąkowej (Phleum pratense), Liofilizat podjęzykowy, 75 000 SQ-T, 30 szt, GTIN: 05909990072255

we wskazaniu: leczenie modyfikujące nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 5 lutego 2025 r. znak OT.423.0.18.2024.4.AKI. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24.02.2025 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest stanem zapalnym błony śluzowej nosa, który charakteryzuje się takimi objawami jak wyciek wydzieliny z nosa, kichanie, zatkanie lub swędzenie nosa, trwającymi co najmniej godzinę dziennie przez co najmniej dwa dni. Może być podzielony na okresowy (trwający mniej niż 4 dni w tygodniu lub 4 tygodnie) oraz przewlekły (trwający dłużej). Objawy mogą mieć różne nasilenie, od łagodnych do umiarkowanych lub ciężkich, w zależności od wpływu na sen, codzienne czynności i pracę. ANN może być wywołany przez alergeny sezonowe (np. pyłki roślin) lub całoroczne (np. roztocza), a także może występować w formie miejscowej lub uogólnionej, w zależności od wyników testów skórnych i oznaczeń IgE.

Alergiczne zapalenie spojówek jest reakcją alergiczną, która obejmuje powieki, spojówki i rogówkę, zazwyczaj w odpowiedzi na alergeny, takie jak pyłki roślin, sierść zwierząt czy pleśnie. Może mieć charakter ostry, okresowy, przetrwały lub zawodowy. W zależności od formy, objawy mogą obejmować świąd, łzawienie, zaczerwienienie i obrzęk oczu.

Rozpoznanie obu chorób opiera się na wywiadzie klinicznym, testach alergicznym, a także ocenie obecności IgE swoistego dla danego alergenu. Alergiczny nieżyt nosa wymaga potwierdzenia alergenu, zwłaszcza w przypadku rozważania immunoterapii swoistej. Objawy ANN mogą ustępować po ustaniu kontaktu z alergenem, jednak przewlekły stan zapalny może prowadzić do rozwoju nadreaktywności błony śluzowej nosa, co wymaga odpowiedniego leczenia, w tym immunoterapii.

Alergiczne zapalenie spojówek, choć mniej groźne w kontekście powikłań, może powodować znaczny dyskomfort, zwłaszcza w przypadkach przetrwałych. Rokowanie w przypadku ANN i alergicznego zapalenia spojówek zależy od odpowiedniego leczenia. Immunoterapia alergenowa skutecznie zmniejsza objawy, poprawia jakość życia pacjentów oraz zmniejsza ryzyko rozwoju innych alergii, w tym astmy.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla produktu Grazax w zdefiniowanej populacji jest preparat do immunoterapii podskórnej - Purethal. Ze względu na brak badań dotyczących produktu Purethal nie jest możliwe porównanie obu preparatów.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, celem leczenia alergicznego nieżyty nosa jest skuteczne kontrolowanie objawów oraz zmniejszenie stanu zapalnego. Główne metody leczenia to unikanie kontaktu z alergenami, farmakoterapia oraz immunoterapia alergenowa (AIT), która obejmuje immunoterapię podskórną (SCIT) i podjęzykową (SLIT). Immunoterapia alergenowa stanowi skuteczną metodę leczenia alergii wziewnych u dzieci powyżej 5. roku życia, szczególnie w przypadkach alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek. U pacjentów z astmą poprawia kontrolę choroby i zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. Immunoterapia podskórna wykazuje najwyższą skuteczność, podczas gdy dane dotyczące immunoterapii podjęzykowej są mniej jednoznaczne (PTA, PTChP, PTMR 2023). Zgodnie z wytycznymi ICAR-AR 2023, zarówno SCIT, jak i SLIT są zalecane w leczeniu. Zgodnie z wytycznymi EAACI AIT powinna być rozważana u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami, którzy nie uzyskują wystarczającej kontroli przy stosowaniu leków przeciwhistaminowych, kortykosteroidów i unikaniu alergenów (EAACI 2018). Wytyczne amerykańskie wskazują na AIT u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa, którzy nie reagują na farmakoterapię lub preferują tę metodę leczenia, na przykład z powodu działań niepożądanych leków (AAAAI, ACAAI 2020). Leczenie dzieci przebiega podobnie jak u dorosłych, przy zachowaniu szczególnej ostrożności w doborze dawek, ponieważ

badania w tej grupie wiekowej są ograniczone. SLIT jest szczególnie zalecana w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek u dzieci i dorosłych, wykazując zmniejszenie objawów i potrzeby stosowania leków przez co najmniej 2 lata po zakończeniu terapii (EAACI 2018). Ponadto, w przypadku pacjentów z astmą, immunoterapia alergenowa może poprawić kontrolę choroby oraz zmniejszyć potrzebę stosowania leków doraźnych (PTA/PTChP/PTMR 2023, GINA 2024). Zanim zdecyduje się na wdrożenie immunoterapii, należy dokładnie rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka działań niepożądanych oraz niedogodności i kosztów związanych z długotrwałym przebiegiem terapii, która trwa zazwyczaj 3 do 5 lat (GINA 2024).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 badania pierwotne z randomizacją, w tym badania dotyczące sezonowego stosowania tzw. „sezonowe”: P05239, GT-12 i P08067 oraz badania dotyczące przewlekłego stosowania tzw. badania „długookresowe”: GAP. Badanie P08067 obejmowało populację chorych w wieku 5-65 lat. Do analizy wykorzystano jedynie dane raportowane dla subpopulacji pacjentów w wieku 5-18 lat.

Do przeglądu włączono dodatkowe dowody naukowe, w których raportowano wyłącznie wyniki co najmniej 2 badań RCT włączonych do niniejszej analizy: P05239 + GT-12 (Durham 2014, Nelson 2013, Nelson 2012, P05239 + GT-12 + GAP (Dahl 2016), P05239 + GT-12 + P08067 Durham 2016, Maloney 2015, Nelson 2014, Nolte 2017), P05239 + GT-12 + P08067 +GAP (Halcken 2020), P05239 + P08067 (Hébert 2014), a także badania rejestracyjne P05239, GT-12, P0806, GAP oraz GT-23.

Ponadto włączono 10 opracowań wtórnych (CADTH 2014, Aasbjerg 2015, Calderon 2009, Calderon 2011, Devillier 2014, Di Bona 2015, Dranitsaris 2014, Farraia 2022, Meadows 2013, Yang 2023). W niniejszej analizie przedstawiono wyniki przeglądu CADATH 2014, w którym przedstawiono wnioski specyficzne dla analizowanej populacji chorych. Wyniki pozostałych przeglądów opisane zostały w rozdziale 4.1 AKL Wnioskodawcy.

Dodatkowo włączono 2 badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: Kiotseridis 2018 i Gronke 2011.

Nie odnaleziono badań dotyczących komparatora – produktu leczniczego Purethal w analizowanej populacji.

Skuteczność stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. phleum pratense) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny w porównaniu z placebo oceniono w badaniach sezonowych P05239, P08067 oraz GT-12, a także w badaniu długookresowym GAP. Czas trwania leczenia wynosił ok. 20 tyg. w badaniu P08067, 23 tyg. w badaniu P05239, 29 tyg. w badaniu GT-12, a badanie GAP obejmowało 3 lata leczenia i 2 lata obserwacji.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach P05239 oraz P08069 była łączna ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków przeciwalergicznym (TCS). W badaniu P05239 średnie wyniki TCS dla całego okresu GPS wyniosły 4,62 w grupie SLIT oraz 6,25 w grupie placebo, co stanowiło istotną statystycznie poprawę o 26% w grupie leczonej 75 000 SQ-T SLIT ($p = 0,001$), Natomiast w szczytowym okresie GPS (pGPS) wyniki TCS wyniosły 4,73 w grupie SLIT oraz 6,86 w grupie placebo, co stanowiło istotną poprawę o 31% w grupie leczonej 75 000 SQ-T SLIT ($p < 0,001$). W badaniu P08067 wykazano poprawę w medianie wyników TCS (2,77 dla SLIT, 4,09 dla PLA) w ciągu całego sezonu GPS o 32% w grupie SLIT w porównaniu do placebo ($p = 0,02$). Zalecenia WAO dotyczące oceny skuteczności immunoterapii sugerują, że klinicznie istotna różnica w TCS między grupą leczoną a placebo powinna być wyższa niż 20%, co zostało wykazane w badaniach P05239 oraz P08069 dla populacji pediatrycznej, natomiast w badaniu GT-12 nie raportowano danych dotyczących TCS. Należy zauważyć, że mimo osiągnięcia różnicy $\geq 20\%$ w TCS absolutne różnice były małe, co może wpływać na interpretację skuteczności w kontekście niższej skali objawów.

W badaniach P05239 i GT-12, leczenie 75 000 SQ-T SLIT wykazało istotną statystycznie poprawę w dobowym nasileniu objawów DSS w porównaniu do placebo. W badaniu P05239 średnia wartość DSS w grupie SLIT była niższa niż w grupie placebo o 25% podczas GPS ($p = 0,005$) i o 28% podczas pGPS ($p < 0,001$). W badaniu GT-12, leczenie 75 000 SQ-T SLIT również prowadziło do istotnej poprawy DSS w porównaniu do placebo, zarówno podczas GPS (24%, $p = 0,0195$), pGPS (25%, $p = 0,0139$), jak i hGPS (28%, $p < 0,001$).

W badaniu GT-12 dobowe nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa (nDSS) w badaniu było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do grupy placebo w trakcie pGPS i hGPS, natomiast nie różnił się statystycznie w trakcie całego sezonu GPS. W tym samym badaniu nasilenie dobowych objawów zapalenia spojówek było istotnie niższe w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do placebo jedynie w sezonie z wysokim poziomem pylenia traw (hGPS). W badaniach P05239 i P08067 nie zaprezentowano wyników nDSS oraz eDSS.

Na podstawie badań P05239 i G-12 wykazano skuteczność w zmniejszeniu dobowego zużycia leków przeciwalergicznym w grupie SLIT w porównaniu do placebo (P05239: 81% dla GPS; GT-12: 34% dla GPS, 64% dla pGPS i 65% dla hGPS).

W badaniu P05239 zaobserwowano istotną poprawę jakości życia w grupie SLIT w porównaniu do grupy placebo, zarówno podczas całego sezonu pylenia traw (poprawa o 18%), jak i w szczycie sezonu (poprawa o 38%).

Średnia różnica w wynikach kwestionariusza RQLQ podczas GPS wyniosła 0,32, ($p = 0,042$) w porównaniu do placebo, natomiast podczas pGPS 0,72 ($p = 0,005$). Jedną z domem dotyczącą emocji nie była poddawana ocenie w grupie dzieci w wieku 6-12 lat. Wytyczne WAO podkreślają, że skupienie się jedynie na manifestacjach klinicznych (objawy ze strony oczu, nosa, płuc) może nie odzwierciedlać całkowitego obciążenia chorobami alergicznymi, ponieważ obecnie istnieją dowody, że alergologia to choroba systemowa, prowadząca do objawów niespecyficznych dla narządów, takich jak zmęczenie czy brak koncentracji. Dlatego wyniki badania P05239 dotyczące jakości życia nie odzwierciedlają całej populacji badanej w każdej z badanych domen.

W ramach długookresowej oceny skuteczności produktu leczniczego Grazax w porównaniu do placebo w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci oceniano w badaniu GAP. Pierwotna analiza skuteczności dotycząca czasu do wystąpienia astmy, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami diagnozy astmy, nie wykazała różnicy pomiędzy terapią 75 000 SQ -T SLIT a placebo. Na koniec 5-letniego okresu badania, 8,54% dzieci w grupie SLIT miało zdiagnozowaną astmę na podstawie ściśle zdefiniowanych kryteriów, w tym testów funkcji płuc i odwracalności, w porównaniu do 9,42% w grupie kontrolnej ($p = 0,67$).

Analiza skuteczności dotycząca objawów astmy i stosowania leków na koniec badania (oceniana podczas wizyty GPS w piątym roku) wykazała, że dzieci leczone 75 000 SQ-T SLIT miały mniejsze ryzyko wystąpienia objawów astmy lub stosowania leków astmatycznych w porównaniu do dzieci leczonych placebo (OR: 0,66, $P = 0,036$). Dodatkowo dane z tego badania wskazały, że młodsze dzieci miały wyższe prawdopodobieństwo rozwoju objawów astmy niż starsze dzieci, dlatego efekt prewencyjny był największy wśród młodszych dzieci.

W badaniach skuteczności praktycznej wykazano, że jakość życia, poprawiła się znacząco podczas leczenia produktem leczniczym Grazax. Jednak, w trakcie 3-letniego okresu leczenia, 69% dzieci ukończyło terapię, przy czym głównym powodem przedwczesnego zakończenia leczenia były działania niepożądane (Kiotseridis 2018). W badaniu Gronke 2011 działania niepożądane zgłoszono u 37,3% populacji poniżej 18 r.ż.

W przeglądzie systematycznym CADTH 2014 zwrócono uwagę, że kliniczne znaczenie obserwowanych różnic między grupami w zakresie wyników objawów i stosowania leków jest niepewne. Jednak różnica między grupami wynosząca $\geq 20\%$ dla połączonego wyniku objawów i zużycia leków (uznawana przez WAO za klinicznie istotną) została osiągnięta w badaniach raportujących ten wynik. Natomiast zmiany w jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzone za pomocą kwestionariusza RQLQ, nie były uznawane za klinicznie istotne.

W badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej GT-12, P05239 oraz P08067 stwierdzono istotną statystycznie wyższą skuteczność terapii SLIT w porównaniu do placebo w zakresie DSS (średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i/ lub zapalenia spojówek) oraz TCS (całkowity wynik objawów i stosowania leków) w trakcie całego sezonu pylenia traw (GPS). Przedstawione dowody mają jednak ograniczenia.

Pacjenci włączani do badania byli uczuleni, nie tylko na pyłki traw, ale także na inne alergeny, co mogło zaburzać wyniki analiz. Skale objawów i zużycia leków przeciwalergicznymi nie zostały zwalidowane, a kliniczne znaczenie zaobserwowanych różnic nie jest jasne. Dodatkowo, pacjenci byli zobowiązani do rejestrowania swoich objawów oraz stosowania leków ratunkowych w codziennych zapisach w dziennikach. Stopień, w jakim pacjenci przestrzegali zasad wypełniania dzienników, nie jest jasny. W zależności od podejścia do analiz danych, pacjenci musieli mieć tylko jedno zarejestrowane DSS lub DMS, aby zostać uwzględnionymi w analizach. Ilość brakujących danych dla poszczególnych pacjentów nie jest znana; zauważono jednak, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizach była konsekwentnie mniejsza niż liczba pacjentów losowo przydzielonych do badania. Brakujące dane, zarówno na poziomie obserwacji, jak i pacjenta, mogły wprowadzić błąd do wyników.

W metaanalizie Dranitsaris 2014 wykazano lepszą skuteczność Oralair w porównaniu do SCIT i Grazax. Ponadto, nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku przedwczesnego przerwania terapii z powodu działań niepożądanych. Oralair wiązał się z oszczędnościami kosztów w porównaniu do SCIT i Grazax w pierwszym roku leczenia. Oralair wykazuje przynajmniej równą skuteczność i porównywalne bezpieczeństwo w porównaniu do SCIT oraz Grazax, przy niższych kosztach rocznych. Należy jednak podkreślić, iż do metaanalizy włączono 20 badań RCT, przeprowadzonych w populacji zarówno dorosłych, jak i dzieci, stąd brakuje wniosków specyficznych dla stosowania analizowanych SLIT w populacji dzieci od 5. do 18 roku życia.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących ocenianą technologię we wnioskowanej populacji z komparatorem, produktem leczniczym do terapii podskórnej - Purethal. Natomiast heterogeniczność w projektowaniu i jakości badań oceniających podskórne immunoterapie alergiczne jak Grazax, Oralair, czy Staloral ogranicza ich porównywalność.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w badaniach P05239, GT-12 oraz GAP

W badaniach sezonowych (w badaniach P05239, GT-12) wykazano różnice w częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu GT-12 grupa 75 000 SQ-T SLIT wykazała istotnie wyższą

częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) w porównaniu do placebo, szczególnie w przypadku działań łagodnych (63% vs 21%) i umiarkowanych (12% vs 9%). W badaniu P05329 najczęstsze działania niepożądane to reakcje miejscowe, takie jak świąd jamy ustnej i podrażnienie gardła, które występowały w obu grupach leczenia z podobną częstością. Ponadto, w obu badaniach obserwowano wycofania z powodu działań niepożądanych, głównie z powodu lokalnych reakcji w grupie SLIT. W większości przypadków działania niepożądane były łagodne, a pacjenci w pełni wyzdrowieli.

W badaniu długookresowym GAP 765 dzieci (94%) zgłosiło łącznie 7797 działań niepożądanych (AEs) w trakcie badania. Odsetek dzieci zgłaszających AEs był podobny w obu grupach (95% w grupie SLIT i 93% w grupie placebo). Większość AEs (88%) nie prowadziła do przerwania leczenia, a 97% przypadków AEs zostało rozwiązanych. Spośród całkowitej populacji badanej 73 dzieci (9%) zgłosiło łącznie 98 ciężkich działań niepożądanych (SAEs). Większy odsetek dzieci w grupie SLIT (11%) zgłosił SAEs w porównaniu do grupy placebo (7%). Ponadto 52 dzieci (6%) przerwało udział w badaniu z powodu AEs, a więcej dzieci w SLIT (10%) zakończyło badanie z powodu AEs niż dzieci w grupie placebo (3%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą minimalizacji kosztów stosowanie produktu leczniczego Grazax z perspektywy NFZ generuje rocznie [redacted] w porównaniu do stosowanie preparatu Purethal [redacted] przy uwzględnieniu RSS i o ok. 1028 zł przy nieuwzględnieniu RSS). Natomiast z perspektywy wspólnej stosowanie produktu Grazax jest [redacted] od komparatora przy uwzględnieniu RSS [redacted] i droższe przy nieuwzględnieniu RSS (o ok. 140 zł rocznie).

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny produktu Grazax, przy której zrównano koszt stosowania preparatów Grazax i Purethal wyniosły w wariantach z RSS [redacted]

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Z uwagi na fakt, iż lek Purethal jest obecnie jedynym lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę spełniają jednocześnie kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy ma [redacted]

Jako główne ograniczenia analizy należy wymienić: brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Grazax z preparatem Purethal, uwzględnienie w scenariuszu podstawowym analizy kosztów dojazdu z miejsca zamieszkania do poradni alergologicznej (koszty te są właściwe dla analizy z perspektywy społecznej) oraz uwzględnienie w scenariuszu podstawowym analizy [redacted]. Ponadto w opinii analityków Agencji zasadnym jest przedstawienie porównania kosztów stosowania wnioskowanego leku również względem nierefundowanych terapii SLIT, obecnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują, że z perspektywy wspólnej roczny koszt stosowania preparatu Grazax [redacted] niż roczne koszty stosowania preparatów Staloral 300 oraz Oralair.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według analizy wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Grazax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariantach z RSS [redacted], natomiast w wariantach bez RSS wydatki wzrosną o ok. 11,0 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 23,0 mln w 2. roku refundacji.

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

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

[redacted] zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. Przyjęcie tego wariantu generuje obciążenia płatnika w wariantcie z RSS w wysokości [redacted]

Głównym ograniczeniem analizy są szacunki dotyczące wielkości populacji. Populacja docelowa oszacowana przez wnioskodawcę może być zaniżona. Oszacowania dokonano w oparciu o dane sprzedażowe - [redacted] Dane CeZ pozyskane przez Agencję wskazują, że komparator- Purethal stosowany był w 2024 u 28 223 dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat. Należy jednak zwrócić uwagę, że są to pacjenci zarówno inicjujący terapię, jak i kontynuujący. Ponadto produkt ten stosowany jest w znacznie szerszej populacji, zarówno ze względu na liczbę alergoidów jak i zarejestrowane i refundowane wskazanie. Dodatkowo, [redacted] również można przypuszczać, że liczba pacjentów będzie wyższa niż założona w analizach wnioskodawcy.

Niepewność dotyczy także oszacowań przejęcia rynku innych terapii stosowanych w immunoterapii alergenowej alergenami pyłków traw.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje francuskiej agencji HAS (z 2010 roku oraz 2016 roku) oraz jedną negatywną rekomendację kanadyjską CADTH/CDEC 2014, które dotyczyły finansowania produktu Grazax/Grastek w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek u pacjentów od 5 r.ż., którzy nie odpowiedzieli na tradycyjne leczenie farmakologiczne lub, u których występuje nietolerancja tego leczenia. Ponadto odnaleziono dokument szkockiej agencji HTA SMC 2013 z informacją, iż produkt Grazax nie jest rekomendowany do stosowania ze względu na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Francuska agencja HAS w swojej pozytywnej rekomendacji podkreśliła, że wnioskowany preparat oferuje niewielką poprawę leczenia we wnioskowanej populacji, jednocześnie dostępne dane kliniczne nie pozwalają na oszacowanie spodziewanego wpływu na zachorowalność w porównaniu z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi, z których część nie została jeszcze oceniona przez HAS. W kanadyjskiej rekomendacji również zwrócono uwagę na niepewną korzyść kliniczną wnioskowanego leku.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytoczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Wobec powyższego we wszystkich analizach jako komparatory, oprócz preparatu Purethal, należy także uwzględnić produkty lecznicze nabywane przez pacjentów w ramach rynku prywatnego (Oralair oraz Staloral 300). Zostały one wskazane w analizie wpływu na budżet (BIA Grazax) jako najczęściej stosowane w odczulaniu na pyłki traw i jednocześnie jako terapie, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia, § 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnej praktyce medycznej, a także zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, w zakresie komparatorów i kosztów.</p>	NIE	<p>W opinii wnioskodawcy: „Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Grazax i jedyne refundowanego obecnie leku stosowanego w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek (preparatu Purethal® podawanego podskórnio; Obwieszczenie MZ), wywołanego przez pyłki traw, jest zatem wystarczające do przeprowadzenia obiektywnej analizy. Należy pamiętać, że główne różnice w ocenianych technologiach w analizie klinicznej wynikały przede wszystkim z odmiennej drogi podania (patrz AK Grazax), co pozwala sądzić, że analiza skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Grazax® w porównaniu do innych preparatów podawanych doustnie nie będzie wnosila wartości dodanej do całego raportu.”</p> <p>Uzasadnienie wnioskodawcy jest niewystarczające.</p>
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p>a) BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. w pierwszej kolejności należy korzystać z polskich danych epidemiologicznych. W przypadku niepewności danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej można wykorzystać dane sprzedażowe/refundacyjne. Dlatego zasadnym byłoby przedstawienie wariantu oszacowań z uwzględnieniem danych epidemiologicznych w ramach analizy wrażliwości.</p>	NIE	<p>Zdaniem wnioskodawcy: „Uwzględnienie danych epidemiologicznych przy oszacowaniu liczebności populacji docelowej dla preparatu Grazax prowadzioby do przeszacowania liczebności omawianej populacji, co przełożyoby się na błędne wyniki całości analiz.”</p> <p>Uzasadnienie wnioskodawcy jest niewystarczające.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Aasbjerg 2015** Aasbjerg K, et al. Adverse Events During Immunotherapy Against Grass Pollen-Induced Allergic Rhinitis - Differences Between Subcutaneous and Sublingual Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015 Aug;117(2):73-84. doi: 10.1111/bcpt.12416. Epub 2015 Jun 3. PMID: 25968654.
- Blaiss 2021** Blaiss M. et. al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127(1):64-71, 71.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.034. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Aug;128(2):436. PMID: 21211642.
- Bufe 2009** Bufe A. et al. Kaiser F. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jan;123(1):167-173.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.044. PMID: 19130937.
- CADTH 2014** Standardized Allergenic Extract, Timothy grass (*Phleum pratense*) (GRASTEK) (sublingual tablet 2,800 BAU) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Dec. PMID: 25535643.
- Calderon 2009** Calderon M, Mösges R, Hellmich M, Demoly P. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy. *Allergy.* 2010 Apr;65(4):420-34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02292.x. Epub 2009 Dec 21. PMID: 20028374.
- Calderon 2009** Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2011 Sep;41(9):1263-72. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03835.x. PMID: 21848759.
- Calderon 2011** Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD007685. doi: 10.1002/14651858.CD007685.pub2. PMID: 21735416.
- Dahl 2016** Dahl R, Roberts G, de Blic J, Canonica GW, Kleine-Tebbe J, Nolte H, Lawton S, Nelson HS. SQ grass sublingual allergy immunotherapy tablet for disease-modifying treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Proc.* 2016 Mar-Apr;37(2):92-104. doi: 10.2500/aap.2016.37.3937. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802643.
- Devillier 2014** Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderón MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med.* 2014 May 1;12:71. doi: 10.1186/1741-7015-12-71. PMID: 24885894; PMCID: PMC4101870.
- Di Bona 2015** Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015 Aug;175(8):1301-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2840. PMID: 26120825.
- Domdey 2019** Domdey A, et al. Allergy immunotherapies for allergic rhinitis: systematic review and assessment of evolving quality. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019 Jul;51(4):147-158. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.100. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31187972.
- Dranitsaris 2014** Dranitsaris G, Ellis AK. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost. *J Eval Clin Pract.* 2014 Jun;20(3):225-38. doi: 10.1111/jep.12112. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24444390.
- Durham 2014** Durham SR, Nelson HS, Nolte H, Bernstein DI, Creticos PS, Li Z, Andersen JS. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. *Allergy.* 2014 May;69(5):617-23. doi: 10.1111/all.12373. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24605984; PMCID: PMC4314686.
- Durham 2016** Durham SR, et al. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Oct;138(4):1081-1088.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.061. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27527264.
- Farraia 2022** Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F, Cavaleiro Rufo J, Shamji M, Agache I, Moreira A. Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. *Allergy.* 2022 Jun;77(6):1719-1735. doi: 10.1111/all.15295. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35342949.
- Gronke 2011** Gronke, C., et al. (2011). "Tolerability of the SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet and patient satisfaction with treatment in children, Adolescents and adults during routine application." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 66: 633.

- Gronke 2013** Treatment with the SQ-Standardised Grass Allergy Immunotherapy Tablet is well Tolerated in Children, Adolescents and Adults in Real Life Application-A Non-Interventional Observational Study. *J Allergy Ther* 4: 146. doi:10.4172/2155-6121.1000146.
- Halken 2020** Halken S, et al. Safety of Timothy Grass Sublingual Immunotherapy Tablet in Children: Pooled Analyses of Clinical Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Apr;8(4):1387-1393.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.008. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31954191.
- Hébert 2014** Hébert J, Blaiss M, Waserman S, Kim H, Creticos P, Maloney J, Kaur A, Li Z, Nelson H, Nolte H. The efficacy and safety of the Timothy grass allergy sublingual immunotherapy tablet in Canadian adults and children. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014 Oct 30;10(1):53. doi: 10.1186/1710-1492-10-53. PMID: 25685162; PMCID: PMC4326370.
- Kiotseridis 2018** Kiotseridis H, et al. Adherence and quality of life in adults and children during 3-years of SLIT treatment with Grazax-a real life study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018 Feb 12;28(1):4. doi: 10.1038/s41533-018-0072-z. PMID: 29434271; PMCID: PMC5809499.
- Maloney 2014** Maloney J, et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Feb;112(2):146-153.e2. doi: 10.1016/j.anai.2013.11.018. Epub 2013 Dec 21. PMID: 24468255.
- Maloney 2015** Maloney J. et al. Safety of sublingual immunotherapy Timothy grass tablet in subjects with allergic rhinitis with or without conjunctivitis and history of asthma. *Allergy*. 2015 Mar;70(3):302-9. doi: 10.1111/all.12560. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25495666.
- Meadows 2013** Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, Barton P, Dretzke J. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess*. 2013 Jul;17(27):vi, xi-xiv, 1-322. doi: 10.3310/hta17270. PMID: 23827204; PMCID: PMC4780904.
- Nelson 2012** Nelson H, Lehmann L, Blaiss MS. Treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis with a once-daily SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jun;28(6):1043-51. doi: 10.1185/03007995.2012.684676. Epub 2012 May 9. PMID: 22502864.
- Nelson 2013** Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Würtz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy*. 2013 Feb;68(2):252-5. doi: 10.1111/all.12074. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23205670.
- Nelson 2014** Nelson HS. Oral/sublingual *Phleum pratense* grass tablet (Grazax/Grastek) to treat allergic rhinitis in the USA. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Nov;10(11):1437-51. doi: 10.1586/1744666X.2014.963556. PMID: 25340426.
- Nolte 2015** Nolte M, et. Al. Timothy specific IgE levels are associated with efficacy and safety of timothy grass sublingual immunotherapy tablet. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Dec;115(6):509-515.e2. doi: 10.1016/j.anai.2015.09.018. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26507709
- Nolte 2016** Nolte H, et al. Epinephrine Use in Clinical Trials of Sublingual Immunotherapy Tablets. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jan-Feb;5(1):84-89.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.017. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27838323.
- Valovirta 2011** Valovirta E. et al; GAP investigators. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther*. 2011 Oct;33(10):1537-46. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.013. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21999887.
- Valovirta 2018** Valovirta E, et.al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):529-538.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.014. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28689794.
- Yang 2023** Yang J, Lei S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 Dec 15;14:1274241. doi: 10.3389/fimmu.2023.1274241. PMID: 38162647; PMCID: PMC10757840.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAAAI ACAAI 2020** Dykewicz MS, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Oct;146(4):721-767. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.007. Epub 2020 Jul 22.
- ARIA 2019 Polska** Samoliński B, Krzych-Fałta E, Piekarska B, et al. 2019 ARIA 2019– zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa – Polska Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2019;6(4):111-126. doi:10.5114/pja.2019.91214.
- ARIA, EAACI 2021** Bousquet J, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy*. 2021 Jun 9;11(4):e12014. doi: 10.1002/ct2.12014. eCollection 2021 Jun.

DGAKI 2022	Pfaar O, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). <i>Allergo J Int.</i> 2014;23(8):282-319. doi: 10.1007/s40629-014-0032-2. PMID: 26120539; PMCID: PMC4479478.
EAACI 2018	Roberts G, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. <i>Allergy.</i> 2018 Apr;73(4):765-798. doi: 10.1111/all.13317. Epub 2017 Oct 30. PMID: 28940458.
GINA 2024	Global Strategy for Asthma Management and Prevention [dostęp: 12.02.2025 r.]
ICAR -AR 2023	Wise SK, International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2023 Apr;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36878860.
PTA/PTChP/PTMR 2023	Pawliczak R, Emeryk A, Kupczyk M, Chorostowska-Wynimko J, Kuna P, Kulus M. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T); <i>Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology</i> 2023; 10, 1: 1–14 DOI: https://doi.org/10.5114/pja.2023.125458
SMC 2013	https://scottishmedicines.org.uk/media/2396/timothy_grass_pollen_allergen_grazax_non_submission_final_march_2013_for_website.pdf
HAS 2016	https://www.has-sante.fr/jcms/c_2607070/en/grazax-extrait-allergenique-de-pollen-de-fleole-des-pres
HAS 2010	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/grazax_ct_8228.pdf
CADTH 2014	https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0352_Grastek_sep-26_14.pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Grazax	Charakterystyka Produktu Leczniczego Grazax (16.12.2024)
Świerczyńska-Krępa 2024	Interna. Alergiczny nieżyt nosa. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.3 .
Bogacka 2020	Podręcznik pediatrii. https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.167.9.1 . https://www.mlodzilekarzerodzinni.pl/wp-content/uploads/2020/01/WytyczneleczeniaANN-1.pdf

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Grazax w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, [redacted], HealthQuest Sp. z o.o, Warszawa, 2024
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Grazax w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, [redacted], HealthQuest Sp. z o.o, Warszawa, 2024
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Grazax w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, [redacted], HealthQuest Sp. z o.o, Warszawa, 2024
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Grazax w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, [redacted], HealthQuest Sp. z o.o, Warszawa, 2024
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Grazax zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiTOT.423.0.18.2024.4.AKI. 2025, HealthQuest Sp. z o.o, [redacted], Warszawa, 2025