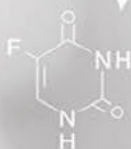




STALORAL 300 (WYCIĄGI ALERGENOWE PYŁKÓW TRAW I BRZOZY)

**W LECZENIU SCHORZEŃ ALERGICZNYCH
WYWOŁANYCH UCZULENIEM NA
PYŁEK TRAW LUB BRZOZY**



**OBJAWIAJĄCYCH SIĘ NIEŻYTEM NOSA,
ZAPALENIEM SPOJÓWEK LUB ASTMĄ (ŁAGODNĄ DO
UMIARKOWANEJ)**

**W POPULACJI DZIECI I MŁODZIEŻY OD
UKOŃCZONEGO 5. DO UKOŃCZONEGO 18. ROKU
ŻYCIA (W WIEKU 5-17 LAT)**



ANALIZA EKONOMICZNA

Wykonawca

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]

koncepcja analizy, model ekonometryczny, gromadzenie i opracowanie danych populacyjnych i kosztowych, opis metodyki i założeń analizy, opracowanie i opis wyników, identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy, opracowanie dyskusji i wniosków, nadzór merytoryczny, kontrola jakości.

[REDACTED]

gromadzenie i opracowanie danych populacyjnych, opis metodyki i założeń analizy

[REDACTED]

konsultacje merytoryczne, opracowanie dyskusji i wniosków, kontrola jakości

ZAMAWIAJĄCY

Stallergenes Sp. z o.o.

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Stallergenes Sp. z o.o.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW, DEFINICJI I AKTÓW PRAWNYCH.....	4
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY	10
1.1. WNIOSKOWANY PRODUKT LECZNICZY	11
2. METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	12
2.1. TECHNIKA ANALITYCZNA.....	12
2.2. PERSPEKTYWA.....	13
2.3. HORYZONT CZASOWY	13
2.4. DYSKONTOWANIE.....	14
2.5. MODELOWANIE.....	14
3. PARAMETRY MODELU EKONOMICZNEGO	15
3.1. KOSZTY PRODUKTU LECZNICZEGO STALORAL 300.....	15
3.2. DAWKOWANIE PRODUKTU LECZNICZEGO STALORAL 300	16
3.3. KOSZTY PRODUKTU LECZNICZEGO PURETHAL.....	18
3.4. DAWKOWANIE PRODUKTU LECZNICZEGO PURETHAL	19
3.5. PRZESTRZEGANIE ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH	21
3.6. WIZYTY AMBULATORIjne	23
3.7. KOSZTY DOJAZDU	24
3.8. KOSZTY UTRACONEJ PRODUKTYWNOŚCI	26
3.9. PARAMETRY TESTOWANE W RAMACH ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	27
4. SCENARIUSZE I WARIANTY ANALIZY EKONOMICZNEJ	28
5. WYNIKI SCENARIUSZA PODSTAWOWEGO - ODPLATNOŚĆ 30%	32
5.1. WYNIKI ANALIZY Z UWZGLĘDNIENIEM PROPONOWANEGO INSTRUMENTU DZIELENIA RYZYKA	32
5.2. JEDNOCZYNNIKOWA (JEDNOKIERUNKOWA) ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	34
5.3. WYNIKI ANALIZY BEZ UWZGLĘDNIENIA PROPONOWANEGO INSTRUMENTU DZIELENIA RYZYKA	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
5.4. ANALIZA PROGOWA	39
6. WYNIKI SCENARIUSZA PRAKTYKI KLINICZNEJ - ODPLATNOŚĆ 30%.....	40
6.1. WYNIKI ANALIZY Z UWZGLĘDNIENIEM PROPONOWANEGO INSTRUMENTU DZIELENIA RYZYKA	40
6.2. JEDNOCZYNNIKOWA (JEDNOKIERUNKOWA) ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	42
6.3. ANALIZA PROGOWA	44
7. WYNIKI SCENARIUSZA ZAKŁADAJĄCEGO FINANSOWANIE W RAMACH LISTY D1.....	45
7.1. WYNIKI ANALIZY Z UWZGLĘDNIENIEM PROPONOWANEGO INSTRUMENTU DZIELENIA RYZYKA	46
7.2. JEDNOCZYNNIKOWA (JEDNOKIERUNKOWA) ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	47
7.3. ANALIZA PROGOWA	49
8. ANALIZA KONSEKWENCJI KOSZTÓW	50
9. WALIDACJA ZASTOSOWANEGO W ANALIZIE MODELU	52
9.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	52
9.2. WALIDACJA KONWERGENCJI.....	52
9.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	55
10. OGRANICZENIA.....	57
11. DYSKUSJA	59
12. WNIOSKI KOŃCOWE	60
13. LISTA KONTROLNA DOKUMENTU ANALIZY EKONOMICZNEJ	61
14. ZAŁĄCZNIKI.....	62
14.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH	62
15. PIŚMIENNICTWO	65

Wykaz skrótów, definicji i aktów prawnych

Wykaz skrótów metodycznych

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
CEA	Analiza efektywności kosztów (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSOZ	Departament świadczeń Opieki Zdrowotnej
FCA	Metoda kosztów frykcyjnych szacowania kosztów pośrednich (ang. <i>friction cost approach</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCA	Metoda kapitału ludzkiego szacowania kosztów pośrednich (ang. <i>human capital approach</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LY	Rok życia (ang. <i>Life Year</i>)
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	Polski złoty, ISO 4217:985
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>

Wykaz skrótów dziedzinowych

ANN	Alergiczny Nieżyt Nosa
ARC	Alergiczny nieżyt nosa i spojówek (ang. <i>Allergic Rhinoconjunctivitis</i>)
ARIA	ang. <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
GINA	ang. <i>Global Initiative for Asthma</i>
HDM	Roztocza kurzu domowego (ang. <i>House Dust Mites</i>)
NHD	Novo-Helisen Depot®
PAR	Całoroczny alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>Perennial Allergic Rhinitis</i>)
SAR	Sezonowy alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>Seasonal Allergic Rhinitis</i>)
SCIT	Immunoterapia alergenowa podawana podskórną (ang. <i>Subcutaneous Immunotherapy</i>)
SLIT	Immunoterapia alergenowa podawana podjęzykowo (ang. <i>Sublingual Immunotherapy</i>)

Wykaz aktów prawnych przywołanych w dokumencie

Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
Wytyczne HTA	Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021
Ustawa o refundacji	Ustawa 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.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 2561 z późn. zm.)
Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2024 r. poz. 137)

Wykaz podstawowych definicji wykorzystywanych w dokumencie

Technologia	Leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne ¹ .
Technologia opcjonalna	Postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze [...], realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych; możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej ² . Sposób postępowania (aktualna praktyka medyczna), która w praktyce klinicznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku ³ .

¹ §2. ust. 8 Rozporządzenia w sprawie wymogów minimalnych, art. 5 pkt 42b Ustawy o świadczeniach.

² §2. ust. 9 Rozporządzenia w sprawie wymogów minimalnych, art. 5 pkt 42 Ustawy o świadczeniach.

³ §2. ust. 7 Rozporządzenia w sprawie wymogów minimalnych.

Streszczenie

CEL I POPULACJA

Celem niniejszej Analizy Ekonomicznej (AE) jest ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Staloral 300¹ (wyciągi alergenowe pyłków traw i pyłków brzozy) w populacji pediatrycznej od ukończenia 5. do ukończenia 18. roku życia, tj. w wieku 5-17 lat, u pacjentów z rozpoznaniem umiarkowanego lub ciężkiego alergicznego nieżytu nosa, astmy oraz zapalenia spojówek spowodowanego alergią na pyłki traw i/lub pyłki brzozy, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, względem preparatu Purethal², stanowiącego przyjęty w analizie komparator.

METODYKA I ZAŁOŻENIA ANALIZY

Na potrzeby analizy ekonomicznej opracowano model ekonometryczny (dokument elektroniczny) w środowisku obliczeniowym Microsoft Excel zapewniając przejrzystość i powtarzalność symulacji. Model wykorzystuje makra Visual Basic for Applications (VBA), które usprawniają automatyzację analiz oraz ułatwiają nawigację.

W oparciu o materiał dowodowy zgromadzony na etapie analizy klinicznej, na potrzeby oceny ekonomicznej przyjęto konserwatywne dla ocenianej technologii założenie o terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych w porównaniu z komparatorem, pomimo wykazania lepszego profilu bezpieczeństwa stosowania SLIT względem SCIT.

Jako technikę analityczną właściwą dla kontekstu decyzyjnego przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimization analysis*).

Wykonano również zestawienie oszacowanych kosztów oraz efektów zdrowotnych (konsekwencji) związanych z zastosowaniem interwencji (Staloral 300) oraz komparatora (Purethal³) w ramach analizy konsekwencji kosztów (CCA, ang. *cost-consequence analysis*).

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (obejmującej zarówno płatnika publicznego, jak i świadczeniobiorcę). W ramach dodatkowej analizy z perspektywy społecznej uwzględniono również koszty pośrednie, w tym straty wynikające z absenteizmu opiekunów prawnych pacjentów oraz koszty transportu do miejsca udzielania świadczeń zdrowotnych.

Analiza opłacalności została przeprowadzona przy założeniu horyzontu czasowego odpowiadającego standardowemu okresowi leczenia immunoterapią alergenową, tj. 3 lat. W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ alternatywnych horyzontów czasowych — 2- oraz 5-letniego — na wyniki modelu. Zastosowano dyskontowanie kosztów zgodnie z obowiązującą roczną stopą dyskontową na poziomie 5%.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmian następujących parametrów: długości horyzontu czasowego (1 i 5 lat), średniego dobowego zużycia produktu leczniczego Staloral 300, poziomu *compliance* oraz kosztu leków Staloral 300 i Purethal.

Analizę przeprowadzono w dwóch scenariuszach, zakładających poziom finansowania z 30% odpłatnością pacjenta: (1) scenariuszu podstawowym — opartym na przedsezonowym schemacie

¹ Staloral 300 jest zastrzeżonym znakiem towarowym firmy Stallergenes Sp. z o.o.

² Purethal jest zastrzeżonym znakiem towarowym firmy Hal Allergy B.V.

³ Purethal jest zastrzeżonym znakiem towarowym firmy Hal Allergy B.V.

dawkowania produktu Purethal, oraz (2) scenariuszu „praktyki klinicznej”, w którym uwzględniono udział poszczególnych schematów dawkowania Purethal zgodnie z wynikami konsultacji eksperckich.

Zgodnie z uwagami Agencji, w analizie przedstawiono dodatkowy scenariusz zakładający objęcie produktu Staloral 300 finansowaniem w ramach listy D1.

DAWKOWANIE I PARAMETRY KOSZTOWE UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE PODSTAWOWEJ

Staloral 300® (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego):

- + Eskalacja dawki zgodnie ze schematem standardowym (9 poziomów),
- + Leczenie podstawowe: stosowanie codziennie – średnio 2,36 naciśnięcia tłoczka.

Purethal® (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego):

- + Eskalacja dawki zgodnie ze schematem standardowym (6 poziomów),
- + Leczenie początkowe: podania co 7 dni (1 dawka tygodniowo przez 6 tygodni),
- + Leczenie podtrzymujące:
 - + Schemat 14-dniowy: 3 dawki w cyklu dwutygodniowym,
 - + Schemat całoroczny: pojedyncza dawka co 4 tygodnie do końca horyzontu czasowego,
 - + Schemat przedsezonowy: 5 dawek w cyklu 4-tygodniowym,
- + Nie przewidziano przerw w terapii wymagających redukcji dawki; przyjęto pełną zgodność z zaleceniami (*compliance* = 100%),
- + Przyjęto konserwatywne założenie braku strat leku w przypadku kontynuacji terapii z nowej ampułki.

Uwzględnione kategorie kosztów:

- + Koszt produktów leczniczych,
- + Koszt wizyt ambulatoryjnych,
- + Koszt transportu (w analizie z perspektywy społecznej),
- + Koszt utraconej produktywności (również tylko w analizie z perspektywy społecznej).

WYNIKI

Prowadzenie immunoterapii swoistej z wykorzystaniem Staloral 300 pyłki traw i brzozy względem stosowania preparatu Purethal, przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, jest tańsze we wszystkich analizowanych perspektywach analizy.

W scenariuszu podstawowym uwzględniającym zaproponowany instrument dzielenia ryzyka leczenie za pomocą Staloral 300 będzie tańsze:

- + w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED],
- + w perspektywie wspólnej [REDACTED],
- + w perspektywie społecznej [REDACTED].

Maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Staloral 300 byłby równy kosztowi stosowania Purethal jest wyższa niż cena wnioskowana.

Przy wnioskowanym poziomie ceny zbytu netto na poziomie [REDACTED] (opakowanie inicjujące 3 amp.) i [REDACTED] (opakowanie podtrzymujące 2 amp.), uwzględniając zaproponowany instrument dzielenia ryzyka w postaci [REDACTED] cena maksymalna wynosi:

- + w perspektywie NFZ: 3 amp. [REDACTED], 2 amp. [REDACTED] zł,
- + w perspektywie wspólnej: 3 amp. [REDACTED], 2 amp. [REDACTED]
- + w perspektywie społecznej: 3 amp. [REDACTED], 2 amp. [REDACTED]

Należy podkreślić, że przy zaproponowanych warunkach cenowych i kosztowych Staloral 300 zapewnia redukcję kosztów płatnika publicznego w przypadku ewentualnej decyzji Ministra Zdrowia o wprowadzeniu technologii na listę D1.

Z perspektywy płatnika publicznego, przy wnioskowanym poziomie odpłatności pacjenta, we wszystkich scenariuszach jednoczynnikowej analizy wrażliwości Staloral 300 pyłki traw i brzozy pozostaje opcją tańszą.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki względem założeń przyjętych w ramach analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnych założeń dotyczących horyzontu czasowego analizy, alternatywnych założeń dla sposobu dawkowania leku Staloral 300 oraz przyjęty poziom *compliance*. Żadne z przyjętych alternatywnych scenariuszy analizy jednokierunkowej nie zmienia wnioskovania, stanowiącego o opłacalności stosowania technologii Staloral 300 względem Purethal w perspektywie NFZ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

W perspektywie wspólnej, największy wpływ na wyniki względem założeń przyjętych w ramach analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnych założeń dotyczących horyzontu czasowego analizy, alternatywnych założeń dla sposobu dawkowania leku Staloral 300 oraz *compliance*. W związku z wynikiem analizy podstawowej, znajdującym się w na granicy opłacalności, mniej więcej połowa scenariuszy zmienia kierunek wnioskowania.

Wyniki scenariusza alternatywnego „praktyki klinicznej”.

Przyjęcie alternatywnych założeń dotyczących schematów dawkowania produktu Purethal (90% pacjentów – schemat całoroczny, 5% – schemat przedsezonowy, 5% – schemat skrócony) skutkuje utrzymaniem pozycji dominującej produktu Staloral 300 zarówno z perspektywy płatnika publicznego (oszczędność: [REDACTED]), jak i z perspektywy społecznej (oszczędność: [REDACTED]).

Jednocześnie, z perspektywy wspólnej, całkowite koszty terapii z zastosowaniem preparatu Purethal pozostają na zbliżonym poziomie – nominalnie niższe [REDACTED] w 3-letnim horyzoncie analizy.

Wyniki analizy konsekwencji kosztów wskazują na dominujący profil Staloral 300 pyłki traw i brzozy.

Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów-konsekwencji, w ramach której wykazano, że przy porównywalnej skuteczności stosowania oraz przy istniejących przesłankach o lepszym profilu bezpieczeństwa leku Staloral 300 względem komparatora, stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze.

ASPEKTY SPOŁECZNE I WPŁYW NA SYSTEM ZDROWOTNY W POLSCE

Produkt leczniczy Staloral 300 stanowi technologię powszechnie stosowaną w odczulaniu dzieci od 5. roku życia ze stwierdzoną alergią na pyłki traw i brzozy. Mając na uwadze sytuację refundacyjną, w ramach której dla dzieci jedyną możliwością leczenia jest immunoterapia podskórna, wiążąca się z istotnie częstszymi działaniami niepożądanymi i wymogiem podania w placówkach medycznych, Staloral 300 stanowi ważną alternatywę kliniczną. Należy podkreślić fakt potencjalnego odciążenia placówek medycznych oraz lekarzy specjalistów, związanego ze zmniejszeniem całkowitej liczby przyjęć ambulatoryjnych w przypadku stosowania przez pacjentów preparatu Staloral 300. Dodatkowo, możliwość samodzielnego podania leku Staloral w warunkach domowych sprawia, iż wprowadzenie preparatu do refundacji generuje oszczędności z perspektywy społecznej – redukując koszty transportu, a także redukując utratę produktywności opiekunów prawnych, związanych z czasem poświęconym na transport i pobyt w placówkach medycznych.

PODSUMOWANIE

- + Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że lek Staloral 300, uwzględniając zaproponowany RSS, jest interwencją wiążącą się z redukcją całkowitych kosztów leczenia pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym analizy, w porównaniu do przyjętego komparatora zarówno w perspektywie NFZ, wspólnej oraz społecznej.
- + Maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Staloral 300 byłby równy kosztowi stosowania Purethal® jest wyższa niż cena wnioskowana, niezależnie od przyjętej perspektywy.
- + Analiza konsekwencji kosztów wykazała, że przy porównywalnej skuteczności stosowania oraz przy istniejących przesłankach o lepszym profilu bezpieczeństwa leku Staloral 300 względem komparatora stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze.
- + Wykazana redukcja kosztów leczenia z wykorzystaniem leku Staloral 300 w porównaniu do Purethal wskazuje na zasadność wprowadzenia leku Staloral 300 do refundacji w leczeniu astmy, alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek wywołanego alergią na pyłek traw i brzozy w populacji pediatrycznej od 5. roku życia.

1. Cel analizy

Celem niniejszej Analizy Ekonomicznej (AE) jest ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Staloral 300¹ (wyciągi alergenowe pyłków traw i pyłków brzozy) w populacji pediatrycznej od ukończenia 5. do ukończenia 18. roku życia, tj. w wieku 5-17 lat, u pacjentów z rozpoznaniem umiarkowanego lub ciężkiego alergicznego nieżytu nosa, astmy oraz zapalenia spojówek spowodowanego alergią na pyłki traw i/lub pyłki brzozy, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, względem preparatu Purethal², stanowiącego przyjęty w analizie komparator.

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy zawierający wyciągi alergenowe pyłków traw oraz pyłków brzozy: Staloral 300 (wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego – 615 Brzoza biała) i Staloral 300 (mieszkanka wyciągów alergenowych pochodzenia roślinnego – 688 – 5 traw).

Zarejestrowane wskazanie obejmuje 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. Produkt nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż zarejestrowane, obejmując populację należącą do grupy wiekowej 5-17 lat.

Dobór komparatora został przeprowadzony na podstawie analizy dostępnych, zarejestrowanych i refundowanych technologii immunoterapii alergenowej, które stanowią jedyną dostępną formę leczenia przyczynowego.

Na dzień finalizacji analizy jedyną refundowaną technologią immunoterapii alergenowej stosowaną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (ANN), astmy oraz alergicznego zapalenia spojówek wywołanego uczuleniem na pyłki traw i/lub pyłki brzozy jest produkt leczniczy Purethal.

¹ Staloral 300 jest zastrzeżonym znakiem towarowym firmy Stallergenes Sp. z o.o.

² Purethal jest zastrzeżonym znakiem towarowym firmy Hal Allergy B.V.

1.1. Wnioskowany produkt leczniczy

WYCIĄGI ALERGENOWE POCHODZENIA ROŚLINNEGO – (PYŁKI ROŚLIN)

615 Brzoza biała (Betula alba)

Nazwa Produktu Leczniczego	Substancja czynna	Moc	Postać farmaceutyczna	Opakowanie	Nr pozwolenia	Podmiot odpowiedzialny	Kod ATC	Numer GTIN
Staloral 300	Wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłki) 615 Brzoza biała (Betula alba)	(10 IR lub 300 IR) nie więcej niż 40 mg	Roztwór do stosowania podjęzykowego	2 fiol. 10 ml + 2 pompki dozujące - zestaw do leczenia podtrzymującego	10619	Stallergenes	V01AA	05909991061920
Staloral 300	Wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłki)	(10 IR lub 300 IR) nie więcej niż 40 mg	Roztwór do stosowania podjęzykowego	3 fiol. 10 ml + 3 pompki dozujące - zestaw do leczenia podstawowego	10619	Stallergenes	V01AA	05909991061913

MIESZANKI WYCIĄGÓW ALERGENOWYCH POCHODZENIA ROŚLINNEGO

688 5 traw (kupkówka pospolita, tomka wonna, życica trwała, wiechlina łąkowa, tymotka łąkowa)

Nazwa Produktu Leczniczego	Substancja czynna	Moc	Postać farmaceutyczna	Opakowanie	Nr pozwolenia	Podmiot odpowiedzialny	Kod ATC	Numer GTIN
Staloral 300	Mieszanki wyciągów alergenowych pochodzenia roślinnego - 688 5 traw	(10 IR lub 300 IR) nie więcej niż 40 mg	Roztwór do stosowania podjęzykowego	2 fiol. 10 ml a 300 IR/ml - zestaw do leczenia podtrzymującego	10612	Stallergenes	V01AA	05909991524609
Staloral 300	Mieszanki wyciągów alergenowych pochodzenia roślinnego - 688 5 traw	(10 IR lub 300 IR) nie więcej niż 40 mg	Roztwór do stosowania podjęzykowego	3 fiol. 10 ml (10 IR/ml, 300 IR/ml, 300 IR/ml) - zestaw do leczenia podstawowego	10612	Stallergenes	V01AA	05909991524593

2. Metodyka analizy ekonomicznej

2.1. Technika analityczna

Zgodnie z treścią *Wytycznych HTA* „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii lub gdy różnice między nimi nie są istotne kliniczne, należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów”.

W ramach publikacji odnalezionych w wyniku przeglądów systematycznych przeprowadzonych na potrzeby analizy klinicznej, przedstawiono wyniki meta-analiz dotyczących skuteczności immunoterapii podjęzykowej (SLIT, ang. *sublingual immunotherapy*) oraz podskórnej (SCIT, ang. *subcutaneous immunotherapy*) u pacjentów z uczuleniem na pyłki roślin. W odniesieniu do subpopulacji pediatrycznej, rezultaty meta-analizy wskazują na porównywalną skuteczność obu technologii. Uzyskane wyniki nie pozwalają na odrzucenie hipotezy zerowej, co oznacza brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami leczonymi SLIT i SCIT.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono również zestawienie badań randomizowanych, interwencyjnych niższej jakości oraz obserwacyjnych, w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Staloral 300 oraz komparatora — produktu Purethal. Przegląd został rozszerzony o dane dotyczące klasy technologicznej SCIT (immunoterapia podskórna).

Odnalezione randomizowane badania kliniczne, oceniające skuteczność produktu Staloral lub SCIT w populacji pediatrycznej z alergią na pyłki traw, wykazały istotną statystycznie skuteczność obu interwencji. Analiza uzupełniona o wyniki badań interwencyjnych niższej jakości oraz badań obserwacyjnych pozwala na sformułowanie wniosku o porównywalnej efektywności klinicznej produktu Staloral względem komparatora.

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują ponadto na akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania produktu Staloral, oceniany jako porównywalny, a w niektórych przypadkach korzystniejszy niż w przypadku technologii SCIT.

W oparciu o materiał dowodowy zgromadzony w ramach analizy klinicznej, na potrzeby oceny ekonomicznej przyjęto konserwatywne — z perspektywy ocenianej technologii — założenie o terapeutycznej równoważności efektów zdrowotnych w porównaniu z komparatorem, pomimo wykazania korzystniejszego profilu bezpieczeństwa stosowania immunoterapii podjęzykowej (SLIT) względem immunoterapii podskórnej (SCIT).

W związku z powyższym jako najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ramach oceny opłacalności zastosowania produktu leczniczego Staloral 300 w porównaniu z produktem leczniczym Purethal® przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimization analysis*).

Wykonano również zestawienie oszacowanych kosztów oraz efektów zdrowotnych (konsekwencji) związanych z zastosowaniem interwencji (Staloral 300®) oraz komparatora (Novo-Helisen Depot®) w ramach analizy konsekwencji kosztów (CCA, ang. *cost-consequence analysis*).

2.2. Perspektywa

Zgodnie z zapisami *Rozporządzenia* i *Wytycznych HTA* analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (perspektywa NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Dodatkowo analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej, w ramach której uwzględniono dodatkowe kategorie kosztów związanych z kosztami pozamedycznymi ponoszonymi przez opiekunów pacjenta (koszty transportu) oraz koszty związane z utraconą produktywnością.

Niniejsza analiza ekonomiczna ocenia profil kosztowy technologii przy założeniu warunków finansowania zgodnych z treścią wniosku refundacyjnego, tj. przy 30% odpłatności pacjenta.

Wyniki analizy przeprowadzonej przy alternatywnym założeniu — pełnego finansowania leku Staloral 300 w ramach katalogu D1 Obwieszczenia Ministra Zdrowia — zostały przedstawione jako scenariusz dodatkowy w rozdziale 7.

2.3. Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy powinien zapewniać odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie efektów zdrowotnych i kosztów, występujących między porównywanymi technologiami.

Immunoterapia alergenowa, zarówno podjęzykowa (SLIT), jak i podskórna (SCIT), powinna być prowadzona przez minimum 3 lata, co jest niezbędne do utrwalenia skutecznej tolerancji antygeny. W zależności od uzyskanych efektów, terapia może być kontynuowana do 5 lat, aby osiągnąć pełną tolerancję na alergeny. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Staloral 300 leczenie odczułające prowadzi się przez okres 3-5 lat. Zgodnie z ChPL Purethal leczenie powinno się w miarę możliwości kontynuować rok po wyraźnym złagodzeniu objawów lub ich całkowitym ustąpieniu. Całkowity okres leczenia wynosi na ogół od 3 do 5 lat.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie różnicują zalecanego okresu terapii w zależności od formy podania produktu leczniczego.

W przypadku alergii sezonowych, takich jak uczulenie na pyłki brzozy lub traw każdy kolejny sezon leczenia za pomocą wnioskowanej technologii stanowi zamknięty cykl terapeutyczny – obejmując leczenie podstawowe oraz podtrzymujące.

Uwzględniając powyższe jako horyzont właściwy dla scenariusza podstawowego przyjęto okres 3 lat, przekładający się na trzy kolejno po sobie występujące sezony pylenia.

W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont roczny oraz horyzont wynoszący 5 lat, odpowiadający maksymalnej zalecanej długości leczenia za pomocą immunoterapii alergenowej.

2.4. Dyskontowanie

Zastosowano dyskontowanie kosztów przy obowiązującej rocznej stopie dyskontowej wynoszącej 5%. W ramach analizy wrażliwości testowano stopy dyskontowe wysokości 0% oraz 5,75%. Poziom 5,75% oparto na wysokości stopy referencyjnej NBP obowiązującej w momencie finalizacji analizy¹, zastrzegając, że wybór ten ma charakter arbitralny, z uwagi na różnice w celach dyskontowania w analizach farmakoekonomicznych i polityce monetarnej.

2.5. Modelowanie

Na potrzeby analizy ekonomicznej opracowano model ekonometryczny (dokument elektroniczny) w środowisku obliczeniowym Microsoft Excel zapewniający przejrzystości i powtarzalności symulacji. Model wykorzystuje makra Visual Basic for Applications (VBA), które usprawniają automatyzację analiz oraz ułatwiają nawigację.

Konstrukcja modelu zapewnia możliwość **powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań między tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.**

W celu zapewnienia transparentności sekwencji obliczeń prowadzonych w modelu, kolejne etapy kalkulacji realizowane są za pomocą formuł obliczeniowych osadzonych bezpośrednio w strukturze arkusza.

Dodatkowo, osobne procedury VBA obsługują analizy progowe oraz jednoparametryczną analizę wrażliwości. Należy zaznaczyć, że wspomniane procedury pełnią wyłącznie funkcję logistyczną, umożliwiając przeprowadzenie i zapisanie obliczeń dla wielu scenariuszy w ramach pojedynczego procesu. Wszystkie kalkulacje są jednak realizowane bezpośrednio w arkuszu, a wyniki dla poszczególnych scenariuszy można zweryfikować manualnie, poprzez ręczną zmianę parametrów wejściowych w strukturze modelu.

¹ Referencyjna stopa procentowa, Narodowy Bank Polski, <https://nbp.pl/polityka-pieniezna/decyzje-rpp/podstawowe-stopy-procentowe-nbp/>, dostęp 31.01.2025.

3. Parametry modelu ekonomicznego

Rozdziały 3.1-3.8 poniżej przedstawiają założenia o których mowa w §5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia.

3.1. Koszty produktu leczniczego Staloral 300

Produkt leczniczy Staloral 300 (mieszanka wyciągów alergenowych pochodzenia roślinnego - kod 668: 5 traw 05909991524609, 05909991524593; wyciąg alergenowy pochodzenia roślinnego - kod 615: pyłki brzozy 05909991061920, 05909991061913) nie jest aktualnie objęty finansowaniem ze środków publicznych.

Tabela 1. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Staloral 300 pyłki roślin

Nazwa, postać, dawka ¹ , GTIN	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Lista D1
Staloral 300 Wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłki) 615 Brzoza biała roztwór do stosowania podjęzykowego, 10 lub 300 IR ¹ /ml 05909991061913	3 fiol. po 10 ml						30%		NIE
Staloral 300 Wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłki) 615 Brzoza biała roztwór do stosowania podjęzykowego, 300 IR/ml 05909991061920	2 fiol. po 10 ml						30%		NIE
Staloral 300 Mieszanki wyciągów alergenowych pochodzenia roślinnego roztwór do stosowania podjęzykowego, 10 lub 300 IR/ml 05909991524593	3 fiol. po 10 ml						30%		NIE
Staloral 300 Mieszanki wyciągów alergenowych pochodzenia roślinnego roztwór do stosowania podjęzykowego, 300 IR/ml 05909991524593	2 fiol. po 10 ml						30%		NIE

¹ IR (wskaźnik reaktywności): wyciąg alergenowy posiada aktywność równą 100 IR/ml, jeżeli w teście skórnym punktowym za pomocą igły do nakłuwania Stallerpoint powoduje powstanie rumienia o średnicy 7mm (średnia geometryczna) u 30 uczulonych na dany alergen osób.

Przedmiotem wniosku jest utworzenie osobnej grupy limitowej dla wnioskowanych produktów obejmującej produkty immunoterapii alergenowej pyłków roślin - produkty podawania doustnego.

Uwzględnione w ramach analizy warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka w postaci

3.2. Dawkowanie produktu leczniczego Staloral 300

W ramach analizy przyjęto założenia dawkowania Staloral 300 zgodne z jego charakterystyką (ChPL).

W ramach scenariusza podstawowego w celu zachowania równych warunków porównania interwencji i komparatora przyjęto konserwatywne dla interwencji założenie o długości leczenia równej okresowi leczenia Purethal.

Tabela 2. Przyjęte w analizie założenia dotyczące dawkowania preparatu Staloral 300

Zasada dawkowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	Sposób implementacji, Uzasadnienie
+ W przypadku alergii sezonowej, zaleca się rozpocząć leczenie przed sezonem pylenia i kontynuować aż do końca sezonu pylenia.	+ Eskalacja dawki zgodnie ze schematem standardowym (9 poziomów eskalacji dawki). + Pylenie brzozy rozpoczyna się w okolicy końca marca/początku kwietnia, w zależności od regionu Polski, a kończy na początku maja – 4 tygodnie sezonu pylenia (https://www.momesternasal.pl/kalendarz-pylen/). + Trawy pyłą od okolicy końca kwietnia/początku maja do końca września. – 5 miesięcy sezonu pylenia (https://www.momesternasal.pl/kalendarz-pylen/). + Celem zachowania analogicznych warunków oceny dla interwencji i komparatora długość poddanej ocenie terapii z wykorzystaniem Staloral 300 przyjęto jako równą długości leczenia z wykorzystaniem komparatora.
+ W ramach leczenia podstawowego produkt leczniczy stosuje się codziennie, zwiększając każdego dnia dawkę, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej zgodnie z tabelą 3	+ Uwzględnione
+ Maksymalna, dobrze tolerowana dawka powinna być przyjmowana codziennie lub trzy razy w tygodniu. + 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. + 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.	+ W ramach scenariusza podstawowego przyjęto dawkowanie na poziomie średniej schematów 4 naciśnięcia 3 razy w tygodniu i 2-4 naciśnięcia codziennie, co stanowi średnio 16,5 naciśnięć / tydzień - 2,36 naciśnięcia dziennie. + W ramach analizy wrażliwości testowano schemat minimalny 4 naciśnięcia 3 razy w tygodniu (12 naciśnięć / tydzień) – 1,71 naciśnięcia dziennie. + W ramach analizy wrażliwości testowano schemat maksymalny 4 naciśnięcia podawane codziennie (28 naciśnięć / tydzień) – 4,0 naciśnięcia dziennie.
+ W przypadku przerwania stosowania tego produktu leczniczego na krócej niż tydzień, zaleca się kontynuować leczenie stosując ostatnią dawkę. + W przypadku przerwania leczenia na dłużej niż tydzień zaleca się kontynuować leczenie rozpoczynając od jednego naciśnięcia z ostatnio używanej fiolki, a następnie należy zwiększać dawkę zgodnie ze schematem dawkowania, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej.	+ W ramach scenariusza podstawowego dla obydwu porównywanych produktów testowano <i>compliance</i> na poziomie 80%. + W ramach analizy wrażliwości testowano poziom <i>compliance</i> na poziomie 60% oraz 100% dla obydwu porównywanych produktów. + Wartość <i>compliance</i> przyjęto na podstawie odnalezionej literatury, opisaną w rozdziale 3.5. + Przyjęto, iż rozpoczynanie leczenia w kolejnych sezonach pylenia rozpoczyna się od leczenia początkowego.

Schemat dawkowania w ramach leczenia podstawowego przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Staloral 300 - schemat zwiększania dawki podczas leczenia początkowego

Stężenie	Liczba naciśnieć	Dawka (IR)	Dzień
10 IR/ml	1	2	1.
	2	4	2.
	3	6	3.
	4	8	4.
	5	10	5.
300 IR/ml	1	60	6.
	2	120	7.
	3	180	8.
	4	240	9.

W odnalezionych badaniach naukowych Stelmach 2009 [1] i Majak 2010 [2] stwierdza się, że podawanie Staloral 300 powinno rozpocząć się na 2 tygodnie przed sezonem pylenia, przy średnim stężeniu alergenów (*Dactylis glomerata*, *Anthoxanthum odoratum*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Phleum pratense*) w preparacie na poziomie 25 mg/ml. W obu badaniach pacjentom pediatrycznym podawano preparat w schemacie *ultra-rush* (0-30-60-120 IR), z 30 minutowymi przerwami pomiędzy dawkami. Następnie dawkę podtrzymującą stosowano przez 6 miesięcy. W przypadku schematu stosowania SLIT (Staloral 300), raportowanego dla populacji wnioskowanej m.in. w badaniu Kałuzińskiej-Parzyszek 2011 [3], produkt leczniczy podawano w dawce wzrastającej przez 5 kolejnych dni (pierwsza kropla w dniu wizyty (10 IR), druga dawka – 3 krople (30 IR) dzień później, trzecia dawka – 5 kropli (50 IR) dwa dni później, czwarta dawka – 7 kropli (70 IR) trzy dni później, piąta dawka – 12 kropli (120 IR) równoważna 4 pełnym uciśnięciom aplikatora cztery dni później). Następnie dawkę podtrzymującą stosowano przez 6 miesięcy. Pozostała zawartość preparatu Staloral 300 po zakończeniu sezonu pylenia (zakończeniu leczenia w danym sezonie) zostaje zutylizowana.

3.3. Koszty produktu leczniczego Purethal

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem, refundacją objęte są dwie prezentacje produktu leczniczego Purethal, zakwalifikowanego do grupy limitowej 214.4 „Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego”. Przedmiotowa grupa limitowa obejmuje wyłącznie ten produkt.

Wszystkie prezentacje Purethal znajdują się na liście leków (wykaz D1), które przysługują świadczeniobiorcom do ukończenia 18. roku życia bezpłatnie, zgodnie z art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. W analizie przyjęto, iż zarówno w perspektywie NFZ, jak i perspektywie wspólnej koszty Purethal pokrywane są w 100% przez płatnika publicznego. Szczegółowe warunki objęcia refundacją przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Warunki refundacji prezentacji produktu leczniczego Purethal

Nazwa, postać, dawka ^{1,2} , GTIN	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Lista D1
Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM ¹ /ml 05909990975419	1 fiol.po 3 ml + 8 strz. z igłą	217,00	234,36	248,42	268,30	268,30	ryczałt	3,20	TAK
Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM ¹ /ml 05909990975310	1 fiol.po 3 ml + 8 strz. z igłą	217,00	234,36	248,42	268,30	268,30	ryczałt	3,20	TAK

¹ AUM – ang. allergen units modified

3.4. Dawkowanie produktu leczniczego Purethal

W ramach analizy przyjęto schemat dawkowania produktu leczniczego Purethal zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). W przypadkach, w których ChPL nie określała jednoznacznie zasad dawkowania (np. odstępów pomiędzy iniekcjami w fazie leczenia podtrzymującego), w celu zapewnienia spójności metodycznej z wcześniejszymi analizami ekonomicznymi ocenianymi przez AOTMiT, zastosowano założenia odpowiadające rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu, które zostały pozytywnie zweryfikowane w ramach analiz weryfikacyjnych.

W zakresie leczenia mieszkankami alergoidów pyłków roślin u pacjentów poniżej 18. roku życia, ChPL przewiduje trzy możliwe schematy dawkowania, które są dobierane i/lub dostosowywane na podstawie oceny tolerancji pacjenta na leczenie.

Schemat przedsezonowy, obejmujący łącznie 14 dawek podawanych w ciągu 218 dni, w ramach trzech faz leczenia:

- + faza początkowa – rozpoczyna się od dawki 0,05 ml, zwiększanej stopniowo w trakcie 6 kolejnych cotygodniowych iniekcji,
- + faza podtrzymująca I – obejmuje 3 dawki podawane w cyklu 14-dniowym,
- + faza podtrzymująca II – obejmuje 5 dawek podawanych co 4 tygodnie.

W kolejnych sezonach pylenia powtórzeniu ulega całość schematu.

Schemat skrócony obejmuje pierwsze 6 tygodni terapii, w trakcie których podawane są dawki narastające.

Schemat całoroczny zakłada, że po zakończeniu dawkowania zgodnie ze schematem przedsezonowym pacjenci kontynuują leczenie produktem Purethal do końca horyzontu czasowego analizy, otrzymując stałą, comiesięczną dawkę podtrzymującą.

Na podstawie badań naukowych w populacji wnioskowanej (w tym Buczyłko 2017 [4]), dla produktu leczniczego Purethal, stosowanego w populacji pediatrycznej, odnotowano 2 schematy dawkowania:

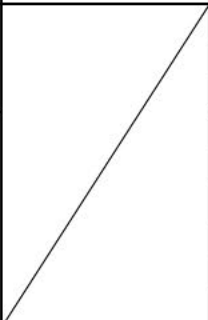
- + Konwencjonalny (0,05–0,1–0,2–0,3–0,4–0,5 ml preparatu podawane w tygodniowych interwałach) – gdzie za okres niezbędny do osiągnięcia dawki podtrzymującej przyjmuje się ok. 5 tygodni,
- + *Ultra-rush* (0,1–0,3–0,5 mL preparatu podawane w tygodniowych interwałach) - gdzie za okres niezbędny do osiągnięcia dawki oczekiwanej przyjmuje się ok. 3 tygodnie.

W przypadku obu schematów, po osiągnięciu dawki 0,5 mL (dawki podtrzymującej), leczenie było kontynuowane w formie 3-krotnych podań w 2-tygodniowych interwałach i następnego leczenia w odstępach 14 dniowych. Ze względu na czas trwania badania (od września 2013 do lutego 2014) oraz brak informacji o wcześniejszym zakończeniu stosowania dawki podtrzymującej można założyć, iż proces terapeutyczny był spójny z okresem trwania badania (**6 miesięcy**) [4].

Tabela 5. Przyjęte w analizie założenia dotyczące dawkowania preparatu Purethal

Zasada dawkowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	Sposób implementacji, Uzasadnienie
+ Leczenie początkowe rozpoczyna od 0,05 ml, kończy na 0,50 ml. + Nie rozpoczyna się odczulania w sezonie pylenia.	+ Schemat skrócony: 6 podań nasycających (szóste o dawkowaniu podstawowym) + 2 podania 0,5 ml. + Pylenie brzozy rozpoczyna się w okolicy końca marca/początku kwietnia, w zależności od regionu Polski, a kończy na początku maja – 4 tygodnie sezonu pylenia (https://www.momesternasal.pl/kalendarz-pylen/). + Trawy pyłą od okolicy końca kwietnia/początku maja do końca września. – 5 miesięcy sezonu pylenia (https://www.momesternasal.pl/kalendarz-pylen/).
+ Wzrastające dawki produktu są wstrzykiwane w siedmiodniowych odstępach. + W zależności od ewentualnego braku zachowania zalecanego odstępu czasu między kolejnymi iniekcjami w trakcie leczenia początkowego zalecane jest powtórzenie dawki lub zmniejszenie jej – w zależności od długości odstępu czasowego.	+ W scenariuszu podstawowym przyjęto podstawowy 7-dniowy odstęp pomiędzy dawkami.
+ 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 odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami wydłużyć do 4 tygodni (± 2 tygodnie).	+ Przyjęto zgodnie z ChPL.
+ Konserwatywnie założono o wykorzystaniu pozostałości leku z ampułki, jeśli ilość nie jest wystarczająca do podania w następnym cyklu leczenia.	+ W przypadku, gdy pewna ilość leku pozostanie w ampułce, ta ilość jest wykorzystywana w następnym cyklu podania leku, a pozostała wymagana ilość pochodzi z następnej ampułki.

Tabela 6. Schemat dawkowania produktu Purethal – schematy skrócony, przedsezonowy i całoroczny wraz z zalecanymi dawkami i dniami terapii

Dawkowanie i plan terapii					
Odstęp	Schemat dawkowania			Zalecana dawka (ml)	Dzień terapii
	Skrócony	Przedsezonowy	Całoroczny		
7-dni	0	0	1	0,05	1
	1	1	2	0,10	8
	2	2	3	0,20	15
	3	3	4	0,30	22
	4	4	5	0,40	29
	5	5	6	0,50	36
14-dni		7	8	0,50	50
4 (±2) tygodnie		9	10	0,50	64
		11	12	0,50	78
		15	16	0,50	106
		19	20	0,50	134
		23	24	0,50	162
		27	28	0,50	190
		31	32	0,50	218
				...	0,50

W ramach **scenariusza podstawowego** analizy przyjęto, że produkt leczniczy Purethal stosowany jest w ramach schematu przedsezonowego – podejście analogiczne do zasad dawkowania produktu Staloral 300. Przyjęte założenie pozwala dokonać porównania produktów w kontekście analogicznych założeń dawkowania.

Równocześnie, na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych podczas spotkania *Advisory Board*¹, ustalono, że zgodnie z ich opinią około 90% pacjentów stosuje schemat całoroczny, natomiast schematy przedsezonowy i skrócony są stosowane przez około 5% pacjentów każdy.

Powyższą strukturę dawkowania uwzględniono w alternatywnym **scenariuszu „praktyki klinicznej”**.

3.5. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

W celu określenia optymalnej wartości wskaźnika *compliance* (przestrzegania zaleceń terapeutycznych), przeprowadzono przegląd literatury naukowej. Zidentyfikowano 2 badania dotyczące problemu decyzyjnego zbliżonego do rozważanego w niniejszej analizie. W badaniu Egert-Schmidt 2014 [5], w populacji uczulonej na alergen pyłków (włączając populację pediatryczną) zidentyfikowano różnice związane ze schematem leczenia oraz metodą podawania immunoterapii (SCIT vs SCIT). W badaniu analizie poddano produkty lecznicze:

- + Allergovit - SCIT (preparaty hipoalergiczne w wysokich dawkach, podawane w schemacie całorocznym lub sezonowym),
- + NovoHelisen Depot - SCIT (preparaty bez modyfikacji, podawane w schemacie całorocznym),
- + AllerSlit® forte – SLIT.

Wyniki uwzględniające populację ze schorzeniami alergicznymi wywołanymi alergią na pyłki (populacja pediatryczna oraz dorosła) wskazują na 100% wskaźnik *compliance* w podgrupie stosującej wysokie dawki SCIT w schemacie całorocznym oraz przedsezonowym, przy ukończeniu min. 1 roku terapii (dla grupy stosującej SCIT bez modyfikacji było to odpowiednio 66%, a dla grupy stosującej SLIT – 53%). Odnotowano istotny spadek wskaźnika *compliance* wraz z liczbą ukończonych lat terapii:

- + SCIT w wysokich dawkach (schemat całoroczny): dla II roku terapii *compliance* = 86%, dla III roku = 60%,
- + SCIT w wysokich dawkach (przedsezonowy): dla II roku terapii *compliance* = 48%, dla III roku=27%,
- + SCIT bez modyfikacji: dla II roku terapii *compliance* = 60%, dla III roku=42%,
- + SLIT: dla II roku terapii *compliance* = 26%, dla III roku=16%.

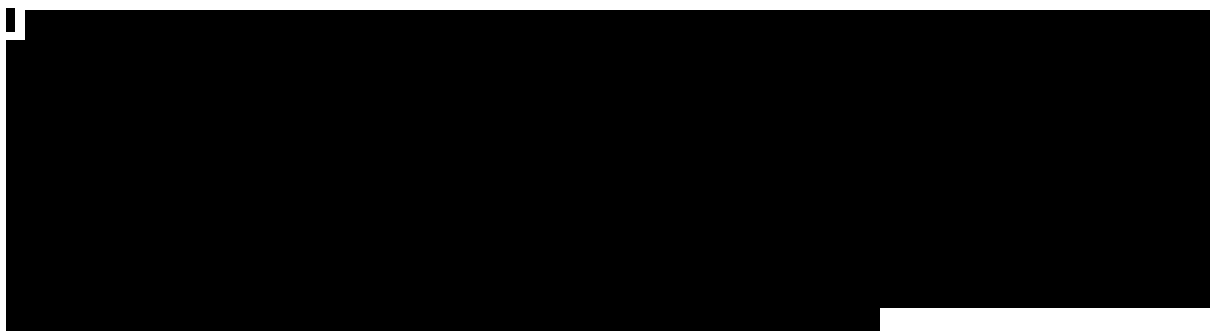


Tabela 7. Compliance według schematu leczenia i grupy wiekowej (populacja pediatryczna)

Schemat leczenia	Grupa wiekowa	Compliance po min. I roku leczenia	Compliance po min. II roku leczenia	Compliance po min. III roku leczenia
SCIT - preparaty w wysokich dawkach [całorocznie]	5-11 lat	100%	93%	73%
	12-17 lat	100%	91%	68%
SCIT - preparaty w wysokich dawkach [przedsezonowo]	5-11 lat	100%	61%	44%
	12-17 lat	100%	57%	36%
SCIT – preparaty bez modyfikacji [całorocznie]	5-11 lat	77%	72%	57%
	12-17 lat	73%	67%	49%
SLIT	5-11 lat	61%	33%	23%
	12-17 lat	54%	30%	17%

W analizie ekonomicznej Grazax [6], produktu o zbliżonej populacji wnioskowanej, powołano się na model ekonomiczny (CMA) opracowany przez Rønberg 2016 [7]. Model opracowany na potrzeby duńskiej populacji dotkniętej schorzeniami układu oddechowego spowodowanymi alergią na roztocza kurzu domowego, uwzględnił stosowanie immunoterapii w formie SQ SCIT lub SQ SLIT (tabletki). Wartości wskaźnika *compliance* wyznaczono na podstawie oszacowań własnych (brak powołania się na literaturę naukową i potencjalne źródła danych), gdzie dla SLIT (tabletki) przyjęto wartość 80% (przy założeniu 3-letniego okresu leczenia), a dla SCIT odpowiednio 100% przy dawce wprowadzającej i 80% przy dawce podtrzymującej (dla SCIT przyjęto założenie o 80% pacjentów leczących się przez okres 2 lat i 20% stosujących immunoterapię w okresie 3 lat). Na potrzeby przeprowadzenia analizy wrażliwości w modelu Rønberg 2016 uwzględniono wartości *compliance* na poziomie 100%, 60% oraz 80% (dla fazy zwiększania dawki) [7].

W niniejszej analizie przyjęto wskaźnik *compliance* na poziomie 80% dla obu ramion podczas leczenia podtrzymującego. Założony poziom przestrzegania zaleceń przekłada się na obniżenie średniej liczby dawek przyjmowanych dziennie w przypadku produktu Staloral 300 oraz na średnie wydłużenie odstępu między podaniami produktu Purethal o 25%.

Dla fazy początkowej leczenia przyjęto wskaźnik *compliance* na poziomie 100% w obu ramionach analizy.

Uwzględniając schemat przedsezonowy stosowania produktu leczniczego Purethal obniżony poziom *compliance* przekłada się na opóźnienia wizyt ambulatoryjnych, co powoduje zmniejszenie całkowitej liczby wizyt ambulatoryjnych, ze względu na zakończenie leczenia wraz z zakończeniem sezonu pylenia (całkowity czas stosowania schematu przedsezonowego trwa 218 dni) – podejście konserwatywne z perspektywy ocenianej interwencji.

Dla schematu całorocznego stosowania leku Purethal obniżenie *compliance* i wydłużenie odstępu między podaniami leku również wiąże się ze zmniejszeniem całkowitej liczby wizyt ambulatoryjnych – podejście konserwatywne z perspektywy ocenianej interwencji.

3.6. Wizyty ambulatoryjne

Produkt leczniczy Staloral 300 jest stosowany samodzielnie przez pacjenta lub z pomocą opiekuna w warunkach domowych. W analizie przyjęto, iż pacjent stosujący Staloral w pierwszym roku odbywa 4 wizyty ambulatoryjne, w następnych latach odbywa je dwa razy rocznie, zgodnie z publikowanym stanowiskiem polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT, ang. *Allergen Immunotherapy*) [8].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Purethal podanie leku może być wykonywane wyłącznie przez wykwalifikowany personel medyczny. W ChPL wspomina się: „Produkty lecznicze do odczulania powinny być stosowane wyłącznie przez lekarzy specjalistów alergologów posiadających doświadczenie w leczeniu odczulającym” oraz dodatkowo: „pacjent powinien pozostawać pod opieką lekarską przez przynajmniej 30 minut po wstrzyknięciu”. W oparciu o powyższe przyjęto, że każde podanie Purethal odbywa się w ramach porady specjalistycznej w ambulatoryjnej poradni specjalistycznej. Konserwatywnie przyjęto również, że w okresie leczenia pacjent nie będzie odbywał dodatkowych wizyt ambulatoryjnych związanych z terapią.

W analizie pominięto koszty diagnostyki podstawowej pacjenta, ponieważ nie stanowią one kosztu różnicującego między porównywanymi interwencjami.

Koszt wizyty ambulatoryjnej przyjęto jako koszt rozliczenia ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych W11, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z późniejszymi zmianami - wartość punktowa: 44 pkt.

Koszt punktu rozliczeniowego wyznaczono jako medianę stawek określonych w umowach dla rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna w województwach: mazowieckim, wielkopolskim, śląskim, pomorskim, łódzkim i podkarpackim: wartość minimalna 1,72 zł / pkt; wartość maksymalna 1,95 zł / pkt; mediana 1,72 zł / pkt; moda 1,72 zł / pkt.

Dodatkowo, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z późniejszymi zmianami, dla populacji od 4. roku życia do ukończenia 18. roku życia świadczenia w poradniach specjalistycznych wskazanych w katalogu: 1) ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, określonym w załączniku nr 5a do zarządzenia, z wyłączeniem świadczenia oznaczonego: kodem W02 oraz kodem rozpoczynającym się PPW, PZ i SK, RDP, RDR, a także kodem W40 w zakresie genetyki wartość rozliczane są wraz z uwzględnieniem korekcji o współczynnik równy 1,3.

Koszt rozliczenia grupy W11 przejęto na poziomie 98,38 zł.

Tabela 8. Koszt grupy W11 w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Koszt NFZ wizyty ambulatoryjnej
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	98,38 zł

3.7. Koszty dojazdu

Koszty transportu uwzględnione w ramach analizy obejmują koszty ponoszone przez opiekuna prawnego pacjenta w związku z wizytą ambulatoryjną związaną z podaniem immunoterapii swoistej w formie podskórnej (SCIT).

Przeanalizowano przyjętą wartość kosztów transportu w zidentyfikowanych analizach dotyczących analogicznego problemu decyzyjnego w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat [9]. Koszt transportu oszacowano w oparciu o odległość od miejsca uzyskania świadczenia z raportu „Ja, pacjent”, w którym pacjenci raportowali średnią odległość do reumatologa lub innego specjalisty [10]. W szacowaniu wykorzystano również Informator o Umowach NFZ, w których zaobserwowano współzależność pomiędzy placówkami posiadającymi umowy na świadczenia z zakresu reumatologii i alergologii (32%). W efekcie estymacja opierała się na średniej odległości do specjalisty wynoszącej 42,15 km, obliczonej na podstawie odpowiedzi respondentów (minimalny oraz maksymalny koszt wynosił od 8,36 zł za 5 km do 167,16 zł za 100 km, średnia wartość oszacowana została na poziomie 70,46 zł) [9]. W ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT przyjęte oszacowania zostały uznane za obarczone ryzykiem zawyżenia jednostkowego kosztu transportu.

W niniejszej pracy proponowane jest podejście alternatywne. W celu zdefiniowania średnich kosztów transportu wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) zawarte w raporcie „Wskaźniki dostępności terytorialnej mieszkańców Polski do wybranych obiektów użyteczności publicznej” oraz wysokość kosztów transportu według stawki przyjętej za kilometr dla pojazdów o pojemności skokowej do 900 cm³ (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Infrastruktury z dnia 22 grudnia 2022 roku) [11]. Średnie odległości do obiektów opieki medycznej wyliczono na podstawie danych o odległości do najbliższej przychodni zdrowia i Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) (stan na rok 2016) dla populacji w wieku 0-17 lat. W obliczeniach uwzględniono zmienność pomiędzy odległościami w miastach oraz na wsiach. Dane z wykresów prezentowanych w raporcie GUS odczytano z zastosowaniem aplikacji graphreader.com. Raportowane dane zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Liczebność populacji w wieku 0-17 lat [mln], której odległość od przychodni zdrowia mieści się w poszczególnych zakresach odległości [metr]

Zakres odległości [m]	0-999	1000-1999	2000-3999	4000-5999	6000-7999	8000-9999	10000-14999	>15000
Miasto	2,93	0,72	0,22	0,02	0	0	0	0
Wieś	0,52	0,46	0,94	0,69	0,29	0,09	0,04	0
Ogółem	3,45	1,18	1,16	0,71	0,29	0,09	0,04	0

Na podstawie danych przedstawionych w Tabeli 9 obliczono¹, iż średnia odległość pacjentów w wieku 0-17 lat od przychodni zdrowia wynosi 1,95 km.

Ze względu na przedmiot analizy – świadczenie specjalistyczne z dziedziny alergologii związane z podaniem podskórnej immunoterapii swoistej (SCIT) – jako najbliższe oszacowanie uznano odległość do SOR. (Tabela 10).

¹ Do wyliczenia średniej ważonej przyjęto środki przedziałów odległości.

Tabela 10. Liczebność populacji w wieku 0-17 lat [mln], której odległość od szpitalnych oddziałów ratunkowych (SOR) mieści się w poszczególnych zakresach odległości [metr]

Zakres odległości [m]	0-4999	5000-9999	10000-19999	20000-29999	>30000
Miasto	21,15	1,68	0,54	0	0
Wieś	3,11	6,5	5,31	0,18	0
Ogółem	24,26	8,18	5,85	0,18	0

Na podstawie przeprowadzonej analizy średnia odległość do SOR wynosi 3,68 km, co przyjęto jako estymację odległości do poradni alergologicznej.

Ostatecznie jako koszt transportu zdefiniowano wartość obliczoną jako średnią odległość od miejsca uzyskania świadczenia pomnożoną przez koszt za kilometr uwzględniając dojazd oraz powrót, powiększone o koszty 1,5h postoju samochodu, gdzie:

- + za średnią odległość przyjęto wyliczoną wartość 3,68 km, odpowiadającą średniej odległości od SOR (podmioty z SOR posiadają w większości specjalistyczne poradnie ambulatoryjne niezbędne do uzyskania świadczenia wnioskowanego),
- + za koszt za kilometr przyjęto wartość 0,89 zł (przyjęto konserwatywną wartość dla pojazdów o pojemności skokowej do 900 cm³, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Infrastruktury z dnia 22 grudnia 2022 roku),
- + w kosztach uwzględniono opłaty za 1,5h postoju samochodu (czas wizyty ambulatoryjnej).

Wyznaczone koszty transportu w wysokości 14,05 zł są zbliżone z wysokością kosztów ponoszonych przez opiekunów prawnych pacjentów w przypadku korzystania z komunikacji miejskiej (wówczas koszty wynikają z konieczności zakupu biletów zarówno dla opiekuna, jak i pacjenta pediatrycznego oraz zależą od sieci komunikacyjnej, np. konieczność przesiadek).

Przyjęty w niniejszym podejściu scenariusz, jest podejściem konserwatywnym, bazujący na uwzględnieniu aktualnych danych dotyczących dostępności do obiektów ochrony zdrowia oraz uwzględniający charakterystykę świadczeń związanych z wnioskowanym produktem leczniczym (w tym czas trwania wizyty oraz podmioty udzielające świadczenia) i pozwala na minimalizację ryzyka związanego z błędnym zawyżeniem kosztów transportu.

3.8. Koszty utraconej produktywności

Populację docelową analizy stanowią dzieci w wieku od 5 do 17 lat, które w trakcie korzystania ze świadczeń opieki zdrowotnej wymagają obecności opiekuna. W związku z tym, w analizie z perspektywy społecznej uwzględniono koszty utraconej produktywności opiekunów.

Koszty te obejmują utraconą produktywność związaną z wykonywaniem pracy płatnej, wynikającą z krótkotrwałej nieobecności w pracy (tzw. krótkotrwały absenteizm). Odnoszą się one do nieformalnych, krótkoterminowych nieobecności opiekuna w pracy, takich jak opuszczenie części dnia pracy w celu sprawowania opieki nad dzieckiem podczas wizyty ambulatoryjnej.

Koszt jednostkowy godzinowej utraty produktywności związanej z wykonywaniem pracy płatnej określono w oparciu o wartość produktu krajowego brutto (PKB) w roku 2023¹ przypadającego na jednego pracującego mieszkańca². Zastosowano współczynnik 0,65 stanowiący korektę uwzględniającą: część globalnej produktywności związanej z pracą oraz malejącą krańcową produktywność pracy³. Roczną liczbę godzin pracy wyznaczono przy założeniu 250 dni roboczych w ciągu roku oraz 40-godzinnego tygodnia pracy. W wyniku obliczeń przedstawionych w Tabeli 11 koszt jednostkowy godzinowej utraty produktywności wyznaczono na 73 zł.

Tabela 11. Koszt jednostkowy utraty produktywności - obliczenia własne na podstawie danych GUS

Parametr	Wartość
PKB za rok 2023 ¹ (mln zł)	3 401 610
Korekta ³	0,65
PKB skorygowany (mln zł)	2 221 046
Liczba pracujących ² (tys.)	15 210
PKB skorygowany / pracującego (zł)	145 368
Liczba dni roboczych w roku	250
Liczba godzin roboczych w tygodniu	40
Koszt jednostkowy godzinowej utraty produktywności (zł)	73 ⁴

W analizach ekonomicznych odnoszących się do analogicznego problemu decyzyjnego średni czas związany z jedną wizytą ambulatoryjną oszacowano na 2,76 godziny. Oszacowanie oparto o wyznaczony średni czas podróży (do poradni oraz z poradni do miejsca zamieszkania pacjenta) wynoszący 0,76 godziny oraz średni czas związany z wizytą wynoszący 2,0 godziny [12].

W kontekście analizowanego problemu decyzyjnego szacowanie utraconej produktywności związanej z wizytami ambulatoryjnymi jest obarczone niepewnością. Wizyty ambulatoryjne mają charakter planowy oraz występują z częstością nie większą niż raz na tydzień. W związku z powyższym założono, że pracownik - przynajmniej częściowo - będzie miał możliwość nadrobienia utraconej produktywności.

W ramach scenariusza podstawowego konserwatywnie przyjęto, że pojedyncza wizyta ambulatoryjna związana jest z utratą jednej godziny produktywności opiekuna pacjenta.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjęcia średniego utraconego czasu produktywności opiekuna pacjenta na poziomie 2,76 godziny.

¹ Informacja GUS w sprawie skorygowanego szacunku produktu krajowego brutto za 2023 rok z dnia 10 października 2024.

² Główny Urząd Statystyczny, Rocznik Statystyczny Pracy 2023, Warszawa 2023.

³ Władysław M. i in., Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych – metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. INFARMA, Warszawa 2014.

⁴ Obliczenia własne.

3.9. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości

Rozdział obejmuje określenie zakresów zmienności wartości o których mowa w §5 ust. 9 pkt 1 *Rozporządzenia* wraz z uzasadnieniem, o którym mowa w §5 ust. 9 pkt 2 na potrzeby jednoparametrycznej (jednokierunkowej) analizy wrażliwości.

W ramach jednoparametrycznej analizy wrażliwości testowano 14 scenariuszy, uwzględniające alternatywne wartości dla horyzontu czasowego analizy, poziomu *compliance*, średniej liczby stosowanych dawek Staloral dziennie, dyskontowania kosztów oraz ceny zbytu netto leku Staloral i Purethal.

Tabela 12. Scenariusze przyjęte i testowane w jednoparametrycznej analizie wrażliwości

Parametry	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie
Horyzont analizy	3 lata	1 rok	5 lat	Okres leczenia zgodny z zalecanym całkowitym okresem leczenia za pomocą immunoterapii alergenowej.
Poziom <i>compliance</i>	80%	60%	100%	Egert-Schmidt 2014 [5]; Rønborg 2016
Staloral - średnia liczba dawek dziennie w ramach leczenia podtrzymującego	2,36	1,71	4	Dawkowanie zgodnie z ChPL Staloral 300. Wariant minimalny odpowiada schematowi 4 dawki, 3 razy w tygodniu. Wariant maksymalny odpowiada dawkowaniu maksymalnemu zgodnie ze schematem 2-4 dawki codziennie.
Dyskontowanie kosztów	5%	0%	5,75%	Wytyczne AOTMiT, stopa referencyjna NBP
Cena zbytu netto Staloral 3 amp.	■	■	■	Założenie +10%/-10%
Cena zbytu netto Staloral 2 amp.	■	■	■	Założenie +10%/-10%
Purethal 3 ml	268,30	241,47	295,13	Założenie +10%/-10%

4. Scenariusze i warianty analizy ekonomicznej

Wybór wartości parametrów podstawowych oraz uzasadnienie parametrów kosztowych zostało szczegółowo opisane w poszczególnych rozdziałach powyżej.

Na podstawie analizy innych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego zagadnienia immunoterapii alergenowej oraz dotyczących ich uwag AOTMiT wskazanych w ramach Analiz Weryfikacyjnych Agencji, zidentyfikowano kluczowe aspekty metodyczne, warunkujące rzetelne przeprowadzenie porównania:

- + równy okres stosowania podtrzymującego interwencji i komparatora (horyzont czasowy 3 lata, odpowiadający trzem kolejno występującym po sobie sezonom alergicznym),
- + okres stosowania zapewniający optymalne wykorzystanie porównywanych opcji,
- + stosowanie równego *compliance* dla interwencji i komparatora,
- + oparcie założeń dla dawkowania interwencji i komparatora o analogiczny zestaw założeń lub danych źródłowych,
- + uwzględnienie kosztów transportu i kosztów utraconej produktywności w ramach perspektywy społecznej.

Analiza charakterystyk produktu leczniczego interwencji (Staloral 300) i komparatora (Purethal) nie dostarcza jednoznacznych informacji o zalecanej długości leczenia w ramach pojedynczego sezonu pylenia. Równocześnie, wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej nie dostarczają jednoznacznych dowodów o przewadze klinicznej któregośkolwiek z zastosowanych schematów dawkowania.

Kierując się intencją odtworzenia warunków pozwalających na rzetelne porównanie kosztów technologii, w ramach **scenariusza podstawowego** (Rozdział 5.) przyjęto następujące, konserwatywne z perspektywy ocenianej technologii założenia procesu terapeutycznego:

- + Dla porównywanych terapii przyjęto równy okres leczenia, wynoszący 32 tygodnie (218 dni) - schemat 14 dawek leczenia w ramach schematu „przedsezonowego” zgodnie z ChPL Purethal.
- + Przyjęty okres leczenia (32 tygodnie) zapewnia pełne wykorzystanie 2 ampułek produktu Purethal. Równocześnie stopień wykorzystania produktu Staloral 300 stanowi pochodną schematu dawkowania. Przyjęte założenie jest konserwatywne i przeszacowuje sumaryczne koszty zużycie interwencji względem komparatora. Związane jest to z faktem, że koszty produktu leczniczego ponoszone są skokowo, wraz z zakupem kolejnego opakowania Staloral 300 lub kolejnej ampułki Purethal. Przyjęto, że pozostałość Staloral 300 w danym sezonie jest utylizowana.
- + W ramach scenariusza podstawowego założono równy 80% *compliance* przestrzegania zaleceń dawkowania dla Staloral 300 (dawkowanie na poziomie średniej schematów 4 x 3 / tydzień i 2-4 / dzień wg ChPL) i Purethal (schemat ChPL) – podejście równo traktujące obydwie technologie poprzez prawidłowe odzwierciedlenie porównywalnych warunków oceny zgodnie z poniższymi uwagami:
 - + Zgodnie ze stanowiskiem analityków AOTMiT wyrażonym w kontekście wcześniejszych analiz dla Acarizax oraz Grazax, 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”. Podzielając stanowisko o zasadności równego traktowania interwencji i

komparatora, nie można pominąć istotnych różnic w specyfice podania interwencji i komparatora oraz informacji odnoszących się do ich stosowania (poniżej).

- + W przypadku produktu leczniczego Staloral ChPL zakłada możliwość przyjmowania 2 do 4 dawek codziennie lub 4 dawki trzy razy w tygodniu. Pierwszy ze schematów jest preferowany ze względu na fakt, że pozwala „na lepsze przestrzeganie dawkowania”. Tym samym *a priori* zakłada się, że w ramach długookresowego stosowania może dochodzić do obniżenia średniej dawki dobowej poniżej wartości zalecanej.
- + Z uwagi na każdorazowe podanie preparatu Purethal w ramach wizyty ambulatoryjnej dawka dostosowywana i ustalana jest przez lekarza na poziomie zgodnym ze schematem dawkowania, stąd obniżone stosowanie się do zaleceń lekarza nie będzie wyrażało się obniżeniem średniej dawki, może natomiast przekładać się na wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami. W tej sytuacji pacjent o obniżonym poziomie stosowania się do zaleceń terapeutycznych, przyjmie w okresie do zakończenia cyklu pylenia w danym roku odpowiednio mniejszą liczbę dawek podtrzymujących – obniżony *compliance* będzie przekładał się na obniżone koszty dla systemu ochrony zdrowia związane z liczbą odbytych wizyt ambulatoryjnych.
- + W ramach analizy z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej uwzględnione zostały wyłącznie koszty produktów leczniczych oraz wizyt ambulatoryjnych, które bezpośrednio obciążają budżet płatnika publicznego. Koszty dojazdu oraz koszty utraty produktywności uwzględniono w wynikach z perspektywy społecznej – podejście konserwatywne z perspektywy interwencji, niedoszacowujące rzeczywistych kosztów ponoszonych na terapię Purethal z perspektywy pacjenta.

W ramach **scenariusza alternatywnego „praktyki klinicznej”** odsetki pacjentów stosujących Purethal w schemacie całorocznym, przedsezonowym lub skróconym przyjęto na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych uzyskanych w ramach *Advisory Board*¹. W ramach konsultacji ustalono, iż Purethal w schemacie całorocznym stosuje 90% pacjentów, po 5% pacjentów stosuje schemat przedsezonowy i skrócony. Pozostałe założenia zgodne są z przyjętymi w scenariuszu podstawowym. Wyniki scenariusza praktyki klinicznej przedstawiono z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (**Rozdział 6.**).

Zgodnie z uwagami Agencji przedstawionymi w ramach oceny zgodności analizy z wymogami minimalnymi, w oddzielnym rozdziale przedstawiono wyniki **scenariusza zakładającego finansowanie w ramach listy D1** (**Rozdział 7.**).

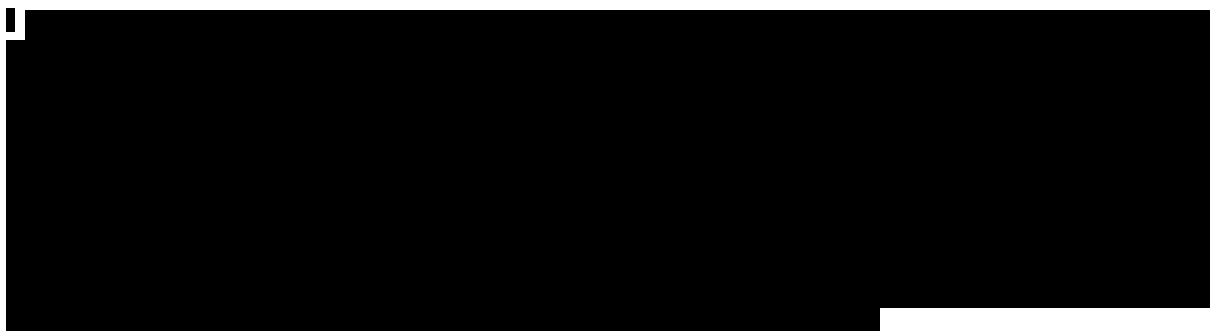


Tabela 13. Zestawienie wartości parametrów w scenariuszu podstawowym oraz scenariuszu „praktyki klinicznej”

Kategoria	Kategoria szczegółowa	Parametr	Parametr w dokumencie elektronicznym	Scenariusz podstawowy	Scenariusz „praktyki klinicznej”
Podstawowe	Horyzont czasowy analizy		mi_t_horizon	3 lata	bez zmian
	Stopa dyskontowa kosztów		mi_disc_c	5%	bez zmian
Dawkowanie	Staloral 300 - leczenie początkowe	Zgodnie z ChPL Staloral 300 - 9 dawek początkowych	arkusz	9	bez zmian
	Staloral 300 - leczenie podtrzymujące	Średnia liczba dawek dziennie w ramach leczenia podtrzymującego	arkusz	2,36	bez zmian
	Purethal	Zgodne z ChPL	arkusz	100% schemat przedsezonowy	90% schemat całoroczny 5% przedsezonowy 5% schemat skrócony
	Compliance	Poziom compliance dla interwencji i komparatora	mi_compliance	80%	bez zmian
Interwencja	Staloral 300 - Parametry refundacji	Poziom odpłatności	c_Staloral_Odplatnosc	30%	bez zmian
		Lista D1	c_Staloral_D1	Falsz	bez zmian
	Staloral 300 3 amp. po 10 ml	CZN	c_Staloral_3a_CZN		bez zmian
		Koszt NFZ - nominalny	c_Staloral_3a_NFZ_nominal		bez zmian
		(RSS)	c_Staloral_3a_RSS		bez zmian
		Koszt NFZ - efektywny	c_Staloral_3a_NFZ_efekt		bez zmian
		Odpłatność pacjenta	c_Staloral_3a_Pacjent_30		bez zmian
	Staloral 300 2 amp po 10 ml	CZN	c_Staloral_2a_CZN		bez zmian
		Koszt NFZ - nominalny	c_Staloral_2a_NFZ_nominal		bez zmian
		(RSS)	c_Staloral_2a_RSS		bez zmian
		Koszt NFZ - efektywny	c_Staloral_2a_NFZ_efekt		bez zmian
		Odpłatność pacjenta	c_Staloral_2a_Pacjent_30		bez zmian
Komparator	Purethal	Koszt NFZ - D1	c_Purethal_3_ml_NFZ_nominal	268,30 PLN	bez zmian
		(RSS)	c_Purethal_3_ml_RSS	0,00 PLN	bez zmian
		Koszt efektywny NFZ - D1	c_Purethal_3_ml_NFZ_efekt	268,30 PLN	bez zmian
		Koszt Pacjenta - D1	c_Purethal_3_ml_Pacjent_D1	0,00 PLN	bez zmian
Pozostałe	Wizyta ambulatoryjna		c_AOS_wizyta_W11	98,38 PLN	bez zmian
	Transport (perspektywa społeczna)		c_Transport	14,05 PLN	bez zmian
	Utracona produktywność (perspektywa społeczna)		c_ProduktywnoscUtracona	73,00 PLN	bez zmian

Tabela 12 obejmuje zestawienia tabelaryczne wartości parametrów w analizie podstawowej o których mowa w §5 ust. 2 pkt 5 *Rozporządzenia*.

Warianty prezentacji wyników analizy

W związku z faktem, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 *Ustawy*, wyniki scenariusza podstawowego przedstawiono w dwóch wariantach:

- + z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,
- + bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki scenariusza praktyki klinicznej oraz scenariusza zakładającego finansowanie w ramach listy D1 prezentowane są z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

W każdym z wymienionych wariantów prezentowane są równoległe wyniki z perspektyw wskazanych w rozdziale 2.2 tj. perspektywy NFZ, wspólnej oraz społecznej.

Wyniki scenariusza podstawowego obejmują:

- + oszacowanie kosztów stosowania porównywanych technologii,
- + oszacowanie różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii alternatywnej,
- + wyznaczenie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica w kosztach stosowania porównywanych technologii jest równa zero (*cena progowa*),
- + powyższe oszacowania, przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (*jednokierunkowa analiza wrażliwości*).

Do raportu dołączono dokument elektroniczny, który pozwala na weryfikację obliczeń zaprezentowanych w niniejszym dokumencie oraz analizę alternatywnych scenariuszy i wariantów.

5. Wyniki scenariusza podstawowego - odpłatność 30%

5.1. Wyniki analizy z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy minimalizacji kosztów (CMA) stosowania produktu leczniczego Staloral 300 w leczeniu dzieci w wieku od ukończonego 5. roku życia w leczeniu schorzeń alergicznych (typ I alergii wg klasyfikacji Gella i Coombsa), objawiających się nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej) wywołanymi alergiami na pyłek trawy i/lub brzozy, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz schematu dawkowania produktu Purethal® w schemacie przed-/okołosezonowym.

Porównanie względem kosztów naliczanych podczas stosowania preparatu Purethal oraz różnice między tymi kosztami przedstawiono w perspektywie NFZ, perspektywie wspólnej oraz w perspektywie społecznej.

Tabela 14. Wyniki CMA z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna	
Technologia	Staloral 300	Purethal	Staloral 300	Purethal	Staloral 300	Purethal
Kategoria kosztów						
Koszt produktu leczniczego						
Koszt inkrementalny						
Koszt wizyt ambulatoryjnych						
Koszt inkrementalny						
Koszt transportu						
Koszt utraconej produktywności						
Koszt całkowity						
Koszt inkrementalny						

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej, stosowanie produktu leczniczego Staloral 300, w wariantcie uwzględniającym RSS jest tańsze od Purethal zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej oraz społecznej. Wdrożenie Staloral 300 wiąże się z istotnymi oszczędnościami związanymi z finansowaniem specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych.

Zgodnie z przyjętymi założeniami analizy ekonomicznej, stosowanie leku Staloral 300 w wariantcie uwzględniającym RSS jest tańsze od Purethal:

- + w perspektywie NFZ [REDACTED], w tym koszty leków Staloral 300 i Purethal wyniosły odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] natomiast koszty wizyt ambulatoryjnych odpowiednio [REDACTED]
- + w perspektywie wspólnej [REDACTED], w tym koszty leków Staloral 300 i Purethal wyniosły odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] natomiast koszty wizyt ambulatoryjnych są tożsame z wynikami w perspektywie NFZ.
- + w perspektywie społecznej [REDACTED], w tym koszty leków Staloral 300 i Purethal oraz koszty wizyt ambulatoryjnych są tożsame z wynikami w perspektywie wspólnej, natomiast dodatkowa redukcja kosztów wynika z pomniejszonych kosztów transportu i redukcji utraconej produktywności.

Należy równocześnie podkreślić, że w ramach analizy przyjęto konsekwentnie konserwatywne założenia dla zużycia ocenianej interwencji (koszt naliczany jest w momencie zakupu fiolki, pozostałość ostatniej zakupionej w sezonie jest utylizowany), co oznacza, że koszty sumaryczne Staloral mogą być przeszacowane.

5.2. Wyniki analizy bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy minimalizacji kosztów (CMA) stosowania produktu leczniczego Staloral 300 w leczeniu dzieci w wieku od ukończonego 5. roku życia w leczeniu schorzeń alergicznych (typ I alergii wg klasyfikacji Gella i Coombsa), objawiających się nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa i spojówek lub astmą (łagodną do umiarkowanej) wywołanymi alergiami na pyłek trawy i/lub brzozy, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Porównanie względem kosztów naliczanych podczas stosowania preparatu Purethal oraz różnice między tymi kosztami przedstawiono w perspektywie NFZ, perspektywie wspólnej oraz w perspektywie społecznej.

Należy zwrócić uwagę, iż przy założeniu o refundacji leku Staloral 300 w ramach katalogu D1 Obwieszczenia Ministra Zdrowia, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

Tabela 15. Wyniki CMA bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna	
Technologia	Staloral 300	Purethal	Staloral 300	Purethal	Staloral 300	Purethal
Kategoria kosztów						
Koszt produktu leczniczego						
Koszt inkrementalny						
Koszt wizyt ambulatoryjnych						
Koszt inkrementalny						
Koszt transportu						
Koszt utraconej produktywności						
Koszt całkowity						
Koszt inkrementalny	-722 zł		824 zł		-1 556 zł	

Zgodnie z przyjętymi założeniami analizy ekonomicznej, stosowanie leku Staloral 300 w wariantcie nieuwzględniającym RSS od Purethal:

- + w perspektywie NFZ wciąż jest tańsze o 722 zł, koszty leków Staloral 300 i Purethal wyniosły odpowiednio [REDACTED] natomiast koszty wizyt ambulatoryjnych odpowiednio [REDACTED]
- + w perspektywie wspólnej droższe o 824 zł, koszty leków Staloral 300 i Purethal wyniosły odpowiednio [REDACTED] natomiast koszty wizyt ambulatoryjnych są tożsame z wynikami w perspektywie NFZ.
- + w perspektywie społecznej wciąż jest tańsze o 1 556 zł, koszty leków Staloral 300 i Purethal oraz koszty wizyt ambulatoryjnych są tożsame z wynikami w perspektywie wspólnej, natomiast dodatkowa redukcja kosztów wynika z pomniejszonych kosztów transportu i redukcji utraconej produktywności.

5.3. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z wykazanymi różnicami między analizą podstawową a danym scenariuszem analizy wrażliwości, osobno w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej. Wyniki przedstawiane są w wariancie uwzględniającym zaproponowany instrument dzielenia ryzyka. Objaśnienia scenariuszy przedstawiono w rozdziale 3.9.

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego

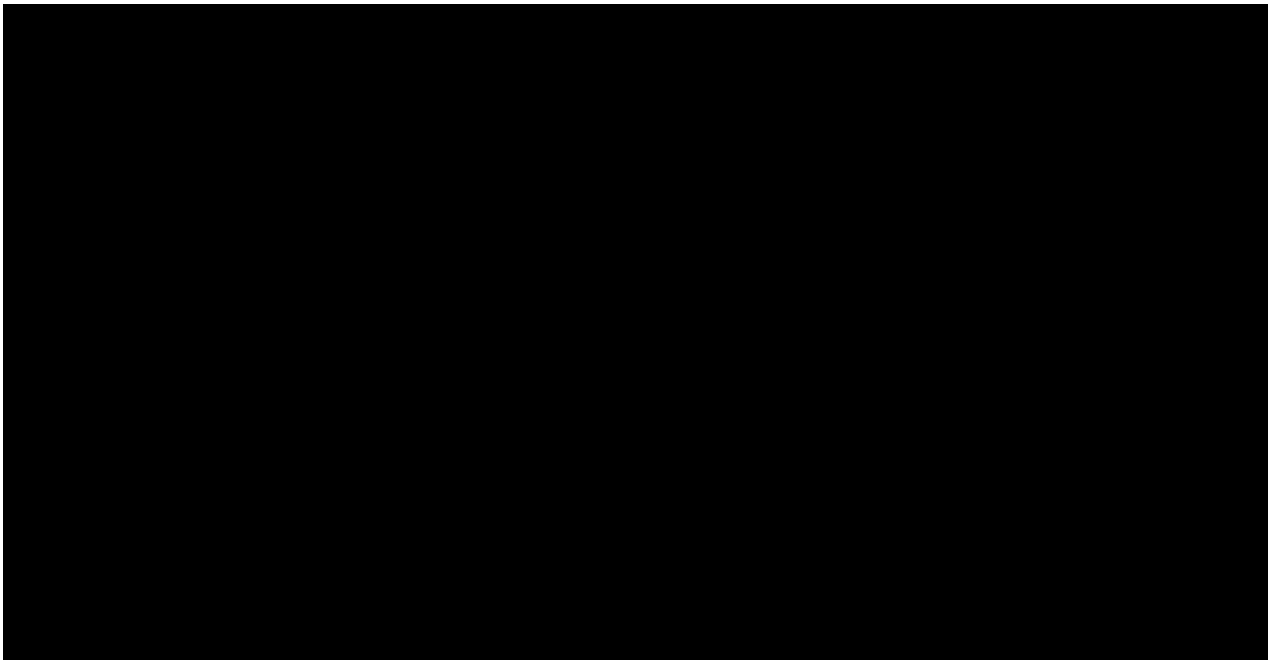
Tabela 16. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie NFZ (z uwzględnieniem RSS)

Perspektywa NFZ				
Parametr analizy	Scenariusz	Wartość	Koszt inkrementalny	Zmiana
Horyzont analizy (lata)	Minimalny	1		
Horyzont analizy (lata)	Maksymalny	5		
Compliance	Minimalny	60%		
Compliance	Maksymalny	100%		
Staloral - liczba dawek dziennie	Minimalny	1,71		
Staloral - liczba dawek dziennie	Maksymalny	4,00		
Stopa dyskontowa kosztów	Minimalny	0,00%		
Stopa dyskontowa kosztów	Maksymalny	5,75%		
Staloral 3 amp. - cena zbytu netto	Minimalny			
Staloral 3 amp. - cena zbytu netto	Maksymalny			
Staloral 2 amp. - cena zbytu netto	Minimalny			
Staloral 2 amp. - cena zbytu netto	Maksymalny			
Purethal - 3 ml - koszt NFZ - D1	Minimalny	241,47 zł		
Purethal - 3 ml - koszt NFZ - D1	Maksymalny	295,13 zł		

*Zwiększenie wartości ceny zbytu netto opakowania Staloral 300 3 amp. nie zmienia w perspektywie NFZ całkowitego kosztu inkrementalnego stosowania. Związane jest to z kosztem za opakowanie Staloral 300 2 amp. stanowiącym limit finansowania

Największy wpływ na wyniki względem założeń przyjętych w ramach analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnych założeń dotyczących horyzontu czasowego analizy, alternatywnych założeń dla sposobu dawkowania leku Staloral 300 oraz przyjęty *compliance*. Żadne z przyjętych alternatywnych scenariuszy analizy jednokierunkowej nie zmienia wniosku, stanowiącego o opłacalności stosowania technologii Staloral 300 względem Purethal w perspektywie NFZ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Należy zwrócić uwagę, iż zauważalne rozbieżności w wynikach związanych ze zmianą horyzontu czasowego analizy związany jest wprost z liczbą sezonów, w ramach których stosuje się lek Staloral 300 lub Purethal. Przeliczając wyniki dla tej zmiany na średnioroczną różnicę kosztów stosowania technologii wykazują się, że zmiana horyzontu ma pomijalny efekt na wyniki analizy (zmiana o ok. 5%).



Rysunek 1. Wykres typu tornado, przedstawiający wyniki analizy wrażliwości w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem RSS

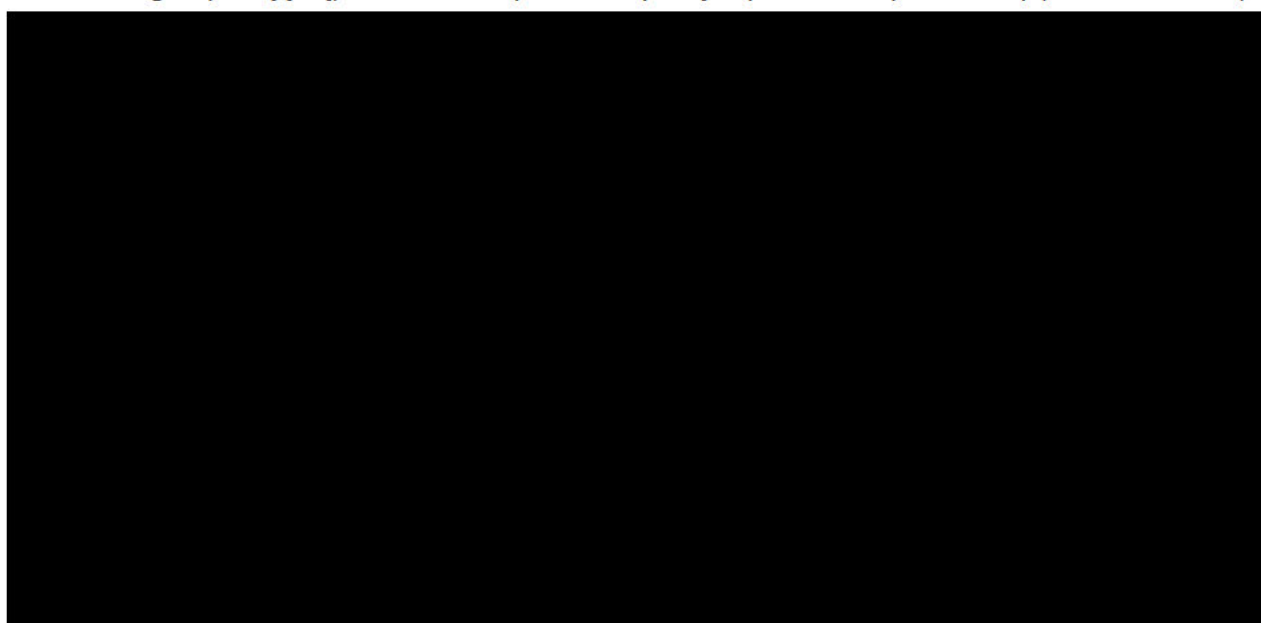
Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej

Największy wpływ na wyniki względem założeń przyjętych w ramach analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnych założeń dotyczących horyzontu czasowego analizy, alternatywnych założeń dla sposobu dawkowania leku Staloral 300 oraz *compliance*. W związku z wynikiem analizy podstawowej, znajdującym się na granicy opłacalności, mniej więcej połowa scenariuszy (negatywnie wpływających na wynik dla Staloral 300) zmienia wnioskowanie o wnioskowanej technologii stanowiącej tę tańszą w stosowaniu w perspektywie wspólnej.

Tabela 17. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej (z uwzględnieniem RSS)

Perspektywa wspólna				
Parametr analizy	Scenariusz	Wartość	Koszt inkrementalny	Zmiana
Horyzont analizy (lata)	Minimalny	1		
Horyzont analizy (lata)	Maksymalny	5		
Compliance	Minimalny	60%		
Compliance	Maksymalny	100%		
Staloral - liczba dawek dziennie	Minimalny	1,71		
Staloral - liczba dawek dziennie	Maksymalny	4,00		
Stopa dyskontowa kosztów	Minimalny	0,00%		
Stopa dyskontowa kosztów	Maksymalny	5,75%		
Staloral 3 amp. - cena zbytu netto	Minimalny			
Staloral 3 amp. - cena zbytu netto	Maksymalny			
Staloral 2 amp. - cena zbytu netto	Minimalny			
Staloral 2 amp. - cena zbytu netto	Maksymalny			
Purethal - 3 ml - koszt NFZ - D1	Minimalny	241,47 zł		
Purethal - 3 ml - koszt NFZ - D1	Maksymalny	295,13 zł		

Należy zwrócić uwagę, iż zauważalne rozbieżności w wynikach związanych ze zmianą horyzontu czasowego analizy związany jest wprost z liczbą sezonów, w ramach których stosuje się lek Staloral 300 lub Purethal. Przeliczając wyniki dla tej zmiany na średnioroczną różnicę kosztów stosowania technologii wykazują się, że zmiana horyzontu ma pomijalny efekt na wyniki analizy (zmiana o ok. 5%).



Rysunek 2. Wykres typu tornado, przedstawiający wyniki analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej, z uwzględnieniem RSS

5.4. Analiza progowa

Analizę progową (analizę ceny maksymalnej) dla wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań. W ramach analizy określono takie ceny zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Staloral 300, przy których koszt terapii z zastosowaniem tego leku byłby równy kosztowi terapii komparatorem (Purethal), a koszt inkrementalny pomiędzy technologiami wynosiłby 0 zł.

Analizę ceny progowej przeprowadzono osobno dla każdej z prezentacji wnioskowanego leku przy założeniu zachowania proporcjonalności pomiędzy cenami obu prezentacji leku Staloral 300®.

Tabela 18. Wyniki analizy progowej (analizy ceny maksymalnej) dla leku Staloral 300

Cena progowa/maksymalna leku Staloral 300				
	Bez RSS		RSS	
	Staloral 300 3 amp.	Staloral 300 2 amp.	Staloral 300 3 amp.	Staloral 300 2 amp.
Perspektywa NFZ				
Perspektywa wspólna				
Perspektywa społeczna				

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy progowej dla leku Staloral 300 w wariancie bez RSS maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku byłby równy kosztowi stosowania Purethal jest równa:

- + w perspektywie NFZ: 3 amp. , 2 amp. ,
- + w perspektywie wspólnej: 3 amp. , 2 amp. ,
- + w perspektywie społecznej: 3 amp. , 2 amp. .

Natomiast w wariancie uwzględniającym RSS:

- + w perspektywie NFZ: 3 amp. , 2 amp. ,
- + w perspektywie wspólnej: 3 amp. , 2 amp. ,
- + w perspektywie społecznej: 3 amp. , 2 amp. .

Przedstawione wyniki należy interpretować w kontekście zaproponowanego poziomu cenowego, obejmującego cenę zbytu netto w wysokości dla opakowania 3-ampułkowego oraz dla opakowania 2-ampułkowego, z jednoczesnym zastosowaniem .

Przy uwzględnieniu RSS zaproponowane warunki cenowe i kosztowe lokują produkt znacznie poniżej ceny progowej z perspektyw NFZ i społecznej. Z perspektywy wspólnej zaproponowane warunki znajdują się na poziomie wyznaczonej ceny progowej.

Jedynie w wariancie nieuwzględnienia zaproponowanego RSS w perspektywie wspólnej wyznaczona cena maksymalna jest niższa niż proponowane warunki finansowania.

Oszacowana w związku z zachodzeniem okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [14] cena zbytu netto leku Staloral 300 jest tożsama z ceną progową wyznaczoną w ramach analizy podstawowej względem jedynego komparatora.

6. Wyniki scenariusza „praktyki klinicznej” - odpłatność 30%

W ramach scenariusza „praktyki klinicznej” badano wpływ przyjęcia alternatywnej struktury schematów stosowania leku Purethal. Na podstawie wyników konsultacji eksperckich założono, że 90% pacjentów stosuje lek całorocznie, a po 5% przedsezonowo lub w schemacie skróconym (Rozdział 4).

6.1. Wyniki analizy z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W scenariuszu „praktyki klinicznej” analizy ekonomicznej, stosowanie produktu leczniczego Staloral 300, w wariantcie uwzględniającym RSS jest tańsze od Purethal zarówno z perspektywy NFZ, jak i społecznej. Wdrożenie Staloral 300 wiąże się z istotnymi oszczędnościami związanymi z finansowaniem specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych. Jedynie w perspektywie wspólnej zauważalne są wyższe koszty całkowite.

Zgodnie z przyjętymi założeniami analizy ekonomicznej, stosowanie leku Staloral 300 w wariantcie uwzględniającym RSS jest w stosunku do Purethal:

- + Tańsze w perspektywie NFZ [REDACTED], w tym koszty leków Staloral 300 i Purethal wyniosły odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED], natomiast koszty wizyt ambulatoryjnych odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED]
- + Zbliżone kosztowo w perspektywie wspólnej (nominalnie droższe [REDACTED]), w tym koszty leków Staloral 300 i Purethal wyniosły odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] natomiast koszty wizyt ambulatoryjnych są tożsame z wynikami w perspektywie NFZ.
- + Tańsze w perspektywie społecznej [REDACTED], w tym koszty leków Staloral 300 i Purethal oraz koszty wizyt ambulatoryjnych są tożsame z wynikami w perspektywie wspólnej, natomiast dodatkowa redukcja kosztów wynika z pomniejszonych kosztów transportu i redukcji utraconej produktywności.

Należy równocześnie podkreślić, że w ramach analizy przyjęto konsekwentnie konserwatywne założenia dla zużycia ocenianej interwencji (koszt naliczany jest w momencie zakupu fiolki, pozostałość ostatniej zakupionej w sezonie jest utylizowany), co oznacza, że koszty sumaryczne Staloral mogą być przeszacowane.

Tabela 19. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna	
Technologia	Staloral 300	Purethal	Staloral 300	Purethal	Staloral 300	Purethal
Kategoria kosztów						
Koszt produktu leczniczego						
Koszt inkrementalny						
Koszt wizyt ambulatoryjnych						
Koszt inkrementalny						
Koszt transportu						
Koszt utraconej produktywności						
Koszt całkowity						
Koszt inkrementalny						

6.2. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

W tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z wykazanymi różnicami między analizą podstawową a danym scenariuszem analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego. Wyniki przedstawiane są w wariancie uwzględniającym zaproponowany instrument dzielenia ryzyka. Objasnienia scenariuszy przedstawiono w rozdziale 3.9.

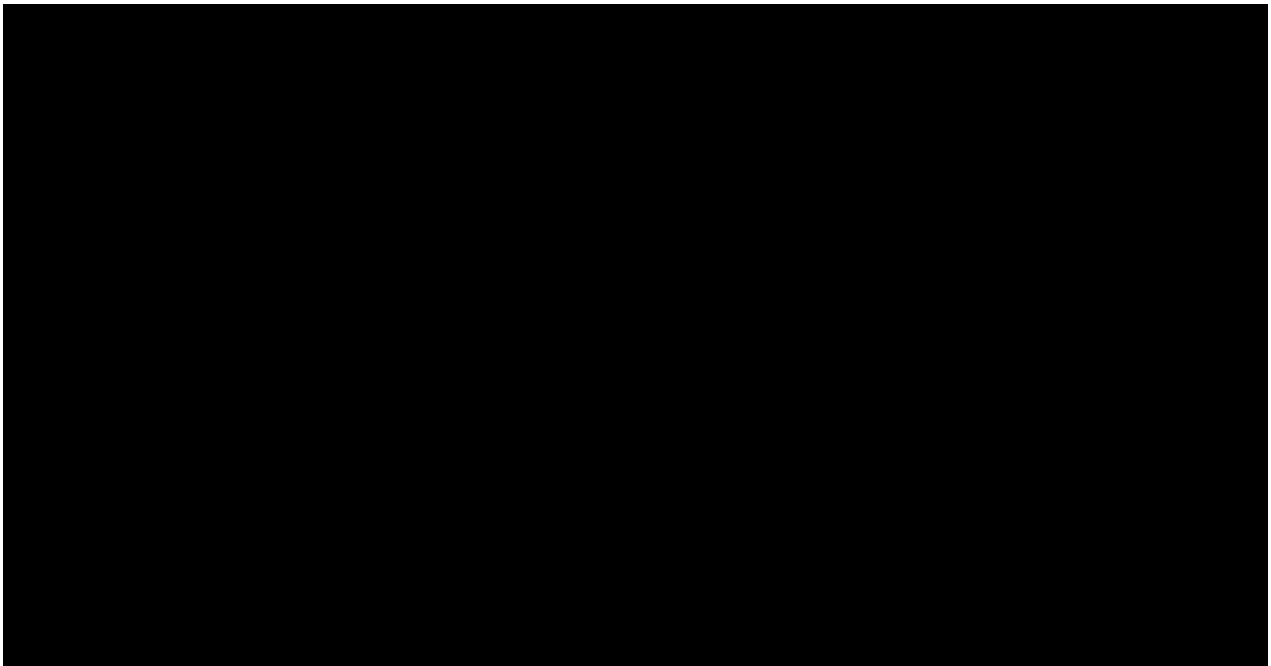
Tabela 20. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie NFZ (z uwzględnieniem RSS)

Perspektywa NFZ				
Parametr analizy	Scenariusz	Wartość	Koszt inkrementalny	Zmiana
Horyzont analizy (lata)	Minimalny	1		
Horyzont analizy (lata)	Maksymalny	5		
Compliance	Minimalny	60%		
Compliance	Maksymalny	100%		
Staloral - liczba dawek dziennie	Minimalny	1,71		
Staloral - liczba dawek dziennie	Maksymalny	4,00		
Stopa dyskontowa kosztów	Minimalny	0,00%		
Stopa dyskontowa kosztów	Maksymalny	5,75%		
Staloral 3 amp. - cena zbytu netto	Minimalny			
Staloral 3 amp. - cena zbytu netto	Maksymalny			
Staloral 2 amp. - cena zbytu netto	Minimalny			
Staloral 2 amp. - cena zbytu netto	Maksymalny			
Purethal - 3 ml - koszt NFZ - D1	Minimalny	241,47 zł		
Purethal - 3 ml - koszt NFZ - D1	Maksymalny	295,13 zł		

*Zwiększenie wartości ceny zbytu netto opakowania Staloral 300 3 amp. nie zmienia w perspektywie NFZ całkowitego kosztu inkrementalnego stosowania. Związane jest to z kosztem za opakowanie Staloral 300 2 amp. stanowiącym limit finansowania

Największy wpływ na wyniki względem założeń przyjętych w ramach analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnych założeń dotyczących horyzontu czasowego analizy, alternatywnych założeń dla sposobu dawkowania leku Staloral 300 oraz przyjęty *compliance*. Żadne z przyjętych alternatywnych scenariuszy analizy jednokierunkowej nie zmienia wnioskowania, stanowiącego o opłacalności stosowania technologii Staloral 300 względem Purethal w perspektywie NFZ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Należy zwrócić uwagę, iż zauważalne rozbieżności w wynikach związanych ze zmianą horyzontu czasowego analizy związany jest wprost z liczbą sezonów, w ramach których stosuje się lek Staloral 300 lub Purethal. Przeliczając wyniki dla tej zmiany na średnioroczną różnicę kosztów stosowania technologii wykazują się, że zmiana horyzontu ma pomijalny efekt na wyniki analizy (zmiana o ok. 5%).



Rysunek 3. Wykres typu tornado, przedstawiający wyniki analizy wrażliwości scenariusza „praktyki klinicznej” w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem RSS

6.3. Analiza progowa

Analizę progową (analizę ceny maksymalnej) dla wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań. W ramach analizy określono takie ceny zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Staloral 300, przy których koszt terapii z zastosowaniem tego leku byłby równy kosztowi terapii komparatorem (Purethal), a koszt inkrementalny pomiędzy technologiami wynosiłby 0 zł.

Analizę ceny progowej przeprowadzono osobno dla każdej z prezentacji wnioskowanego leku przy założeniu zachowania proporcjonalności pomiędzy cenami obu prezentacji leku Staloral 300®.

Tabela 21. Wyniki analizy progowej (analizy ceny maksymalnej) dla leku Staloral 300 w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości

Cena progowa/maksymalna leku Staloral 300		
	RSS	
	Staloral 300 3 amp.	Staloral 300 2 amp.
Perspektywa NFZ		
Perspektywa wspólna		
Perspektywa społeczna		

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy progowej dla leku Staloral 300 w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku byłby równy kosztowi stosowania Purethal jest równa:

- + w perspektywie NFZ: 3 amp. , 2 amp. ,
- + w perspektywie wspólnej: 3 amp. , 2 amp. ,
- + w perspektywie społecznej: 3 amp. , 2 amp. .

Przedstawione wyniki należy interpretować w kontekście zaproponowanego poziomu cenowego, obejmującego cenę zbytu netto w wysokości dla opakowania 3-ampułkowego oraz dla opakowania 2-ampułkowego, z jednoczesnym zastosowaniem

Zaproponowane warunki cenowe i kosztowe lokują zaproponowane warunki finansowania znacznie poniżej ceny progowej z perspektyw NFZ i wspólnej. Z perspektywy wspólnej zaproponowane warunki znajdują się na poziomie zbliżonym do wyznaczonej ceny progowej -

7. Wyniki scenariusza zakładającego finansowanie w ramach listy D1

Zgodnie z uwagą Agencji¹, przedstawiono wyniki dla scenariusza uwzględniającego objęcie leku Staloral 300 (wyciągi alergenowe pyłków traw i brzozy) refundacją w ramach wykazu D1 Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Należy równocześnie zaznaczyć, że zgodnie z treścią Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r., od tej daty refundacją we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego został objęty produkt leczniczy Grazax. Grazax nie został ujęty w wykazie D1.

W związku z powyższym, scenariusz przedstawiony zgodnie z uwagami Agencji należy traktować jako hipotetyczny.

W ramach prezentowanego scenariusza, na potrzeby analizy przyjęto następujące założenia:

- + odpłatność pacjenta zgodna z wykazem D1 – brak dopłaty,
- + pozostałe parametry modelu przyjęto jako tożsame z założeniami scenariusza podstawowego.

Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem zaproponowanego RSS.

¹ w ramach pisma w sprawie spełnienia wymagań minimalnych analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych Staloral 300.

7.1. Wyniki analizy z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 22. Wyniki scenariusza dodatkowego, zakładającego finansowanie Staloral 300 w ramach listy D1 (z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka)

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna	
Technologia	Staloral 300	Purethal	Staloral 300	Purethal	Staloral 300	Purethal
Kategoria kosztów						
Koszt produktu leczniczego						
Koszt inkrementalny						
Koszt wizyt ambulatoryjnych						
Koszt inkrementalny						
Koszt transportu						
Koszt utraconej produktywności						
Koszt całkowity						
Koszt inkrementalny						

Zakładając finansowanie preparatu Staloral 300 w ramach wykazu D1 (bez dopłaty pacjenta), w wariantcie uwzględniającym umowę RSS, terapia ta okazuje się tańsza od preparatu Purethal zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak i perspektywy społecznej. Wprowadzenie Staloral 300 wiąże się z istotnymi oszczędnościami w zakresie finansowania specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych i w szczególności w stosunku do Purethal jest:

- + Zbliżone kosztowo w perspektywie NFZ i wspólnej koszty leków Staloral 300 i Purethal wyniosły odpowiednio [redacted] natomiast koszty wizyt ambulatoryjnych odpowiednio [redacted]
- + Tańsze w perspektywie społecznej [redacted], koszty leków Staloral 300 i Purethal oraz koszty wizyt ambulatoryjnych są tożsame z wynikami w perspektywie wspólnej, natomiast dodatkowa redukcja kosztów wynika z pomniejszonych kosztów transportu i redukcji utraconej produktywności.

Należy równocześnie podkreślić, że w ramach analizy przyjęto konsekwentnie konserwatywne założenia dla zużycia ocenianej interwencji (koszt naliczany jest w momencie zakupu fiolki, pozostałość ostatniej zakupionej w sezonie jest utylizowany), co oznacza, że koszty sumaryczne Staloral mogą być przeszacowane.

7.2. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

W tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, pokazujące różnice względem analizy podstawowej dla poszczególnych scenariuszy. Rezultaty pozostają niezmiennie zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i w perspektywie wspólnej. Wszystkie obliczenia uwzględniają zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka. Opisy scenariuszy zawarto w rozdziale 3.9.

Tabela 23. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie NFZ (z uwzględnieniem RSS)

Perspektywa NFZ				
Parametr analizy	Scenariusz	Wartość	Koszt inkrementalny	Zmiana
Horyzont analizy (lata)	Minimalny	1		
Horyzont analizy (lata)	Maksymalny	5		
Compliance	Minimalny	60%		
Compliance	Maksymalny	100%		
Staloral - liczba dawek dziennie	Minimalny	1,71		
Staloral - liczba dawek dziennie	Maksymalny	4,00		
Stopa dyskontowa kosztów	Minimalny	0,00%		
Stopa dyskontowa kosztów	Maksymalny	5,75%		
Staloral 3 amp. - cena zbytu netto	Minimalny			
Staloral 3 amp. - cena zbytu netto	Maksymalny			
Staloral 2 amp. - cena zbytu netto	Minimalny			
Staloral 2 amp. - cena zbytu netto	Maksymalny			
Purethal - 3 ml - koszt NFZ - D1	Minimalny	241,47 zł		
Purethal - 3 ml - koszt NFZ - D1	Maksymalny	295,13 zł		

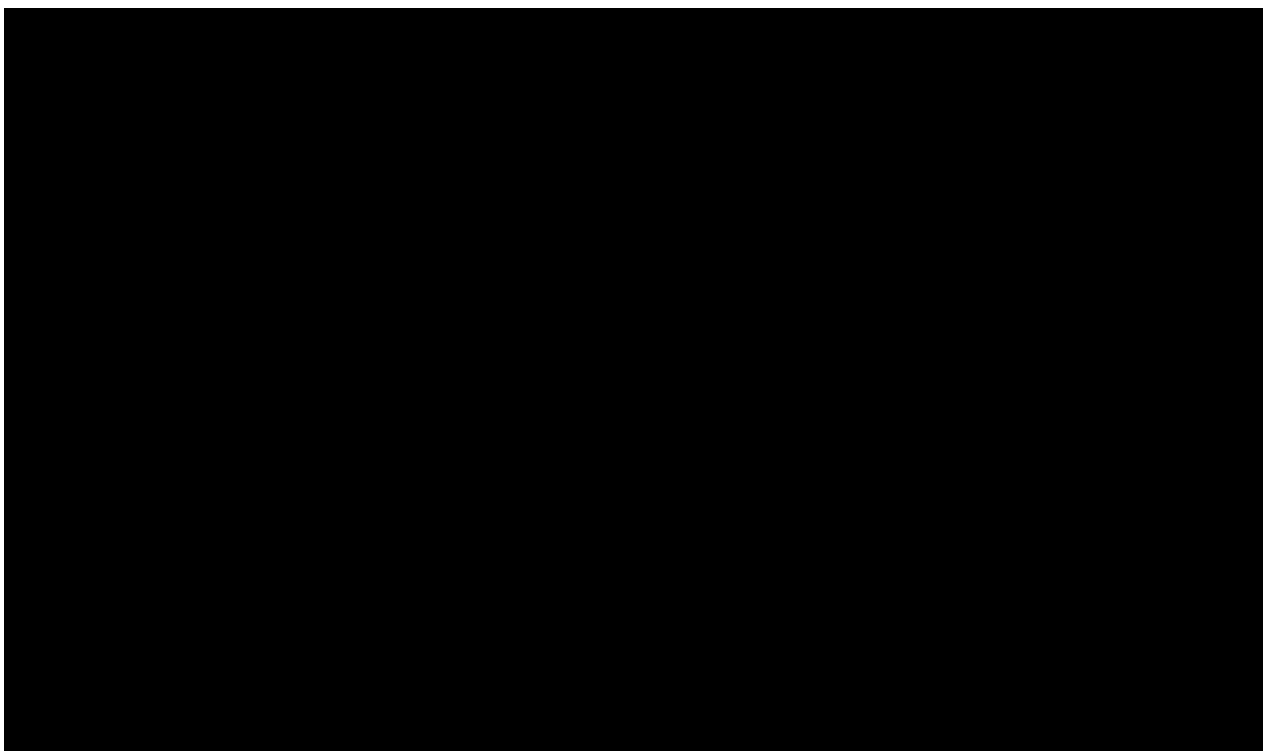
Największy wpływ na wynik analizy mają:

- + Liczba dawek dziennych preparatu Staloral, której zmienność od 1,71 do 4,00 skutkuje zmianą kosztu inkrementalnego [REDACTED]
- + Poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych (*compliance*) – w przedziale od 60% do 100% koszt inkrementalny zmienia się [REDACTED].
- + Cena zbytu netto obu prezentacji Staloral 300 (2-amp. i 3-amp.), które znacząco wpływają na wynik – np. zmiana ceny 2-ampułkowej prezentacji [REDACTED] prowadzi do zmiany kosztu inkrementalnego w przedziale [REDACTED]

Warto zauważyć, że również cena leku porównawczego (Purethal) wpływa na wynik – jej wahanie w analizowanym zakresie może zmienić wynik analizy [REDACTED]

Mniejszy, ale zauważalny wpływ na wynik mają parametry takie jak stopa dyskontowa oraz horyzont czasowy analizy, choć nawet przy ich skrajnych wartościach (np. horyzont 5 lat, stopa dyskontowa 0%) wynik pozostaje względnie stabilny i nie zmienia ogólnej konkluzji ekonomicznej.

Wizualizację wyników analizy wrażliwości przedstawiono na wykresie typu Tornado (Rysunek 5).



Rysunek 4. Wykres typu tornado, przedstawiający wyniki analizy wrażliwości scenariusza finansowania w ramach listy D1 w perspektywie NFZ, z uwzględnieniem RSS

7.3. Analiza progowa

Analizę progową (analizę ceny maksymalnej) dla wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań. W ramach analizy określono takie ceny zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Staloral 300, przy których koszt terapii z zastosowaniem tego leku byłby równy kosztowi terapii komparatorem (Purethal), a koszt inkrementalny pomiędzy technologiami wynosiłby 0 zł.

Analizę ceny progowej przeprowadzono osobno dla każdej z prezentacji wnioskowanego leku przy założeniu zachowania proporcjonalności pomiędzy cenami obu prezentacji leku Staloral 300®.

Tabela 24. Wyniki analizy progowej (analizy ceny maksymalnej) dla leku Staloral 300

Cena progowa/maksymalna leku Staloral 300				
	Bez RSS		RSS	
	Staloral 300 3 amp.	Staloral 300 2 amp.	Staloral 300 3 amp.	Staloral 300 2 amp.
Perspektywa NFZ	████████	████████	████████	████████
Perspektywa wspólna	████████	████████	████████	████████
Perspektywa społeczna	████████	████████	████████	████████

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy progowej dla leku Staloral 300 w wariancie bez RSS maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku byłby równy kosztowi stosowania Purethal jest równa:

- + w perspektywie NFZ: 3 amp. ██████████, 2 amp. ██████████,
- + w perspektywie wspólnej: 3 amp. ██████████, 2 amp. ██████████,
- + w perspektywie społecznej: 3 amp. ██████████, 2 amp. ██████████.

Natomiast w wariancie uwzględniającym RSS:

- + w perspektywie NFZ: 3 amp. ██████████, 2 amp. ██████████,
- + w perspektywie wspólnej: 3 amp. ██████████, 2 amp. ██████████,
- + w perspektywie społecznej: 3 amp. ██████████, 2 amp. ██████████.

Przedstawione wyniki należy interpretować w kontekście zaproponowanego poziomu cenowego, obejmującego cenę zbytu netto w wysokości ██████████ dla opakowania 3-ampułkowego oraz ██████████ dla opakowania 2-ampułkowego, z jednoczesnym zastosowaniem ██████████

Zaproponowane warunki cenowe i kosztowe lokują ofertę na poziomie ceny progowej z perspektywy NFZ i wspólnej. Z perspektywy społecznej wyznaczona cena progowa znajduje się znacznie powyżej zaproponowanych warunków finansowych.

8. Analiza konsekwencji kosztów

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów opracowanych w ramach niniejszej analizy i wyniki dotyczące efektów zdrowotnych (konsekwencji) oszacowanych w ramach analizy klinicznej produktu leczniczego Staloral 300 z preparatem Purethal.

Tabela 25. Zestawienie wyników dla ocenianych efektów zdrowotnych (konsekwencji) w analizie klinicznej

Efekt zdrowotny	Staloral 300 (SLIT)	Purethal (SCIT)
Sumaryczne nasilenie objawów chorobowych i stosowanie leków związanych z chorobą (SMS)	Meta-analiza Dretzke 2013/ Meadows 2013: SMD: 0,089 (95%CI: -277,30; 274,70) Stosowanie Staloral zamiast placebo związane jest z istotnie statystycznie większą redukcją nasilenia objawów i zużycia leków mierzoną z wykorzystaniem kwestionariusza SMS – różnica między 1 drugim rokiem stosowania ($p<0,01$, Stelmach 2012) oraz po 2 latach stosowania ($p=0,01$, Kałuzińska-Parzyszek 2011).	Stosowanie SCIT zamiast placebo związane jest ze statystycznie większą redukcją nasilenia objawów i zużycia leków po dwóch latach, mierzoną z wykorzystaniem kwestionariusza SMS (Roberts 2006: Mediana 0,5 vs 1,0, $p=0,04$)
Sumaryczne nasilenie objawów (SS)	Meta-analiza Dretzke 2013/ Meadows 2013: SMD: 0,059 (95%CI: -0,837; 0,966) Stwierdzono istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów nosowych, zapalenia spojówek i astmatycznych – różnica między II i I ($p<0,001$) oraz III i I ($p<0,006$) sezonem stosowania (Majak 2010)	
Nasilenie objawów nieżyty nosa (RSS)	Bez względu na okres obserwacji: MD = -0,02 (95%CI: -0,31; 0,27) Stwierdzono istotną statystycznie poprawę w badaniach: Stelmach 2009 (po dwóch latach stosowania: MD: -5,19 vs -3,60, $p=0,036$); Stelmach 2012 ($p<0,001$), Kałuzińska Parzyszek 2011: (nieżyt nosa z zapaleniem spojówek: $p<0,004$).	Stwierdzono istotną statystyczną redukcję nasilenia objawów nosowych po stosowaniu SCIT przez pół roku (Can 2007: objawy dzienne mediana 1,0-2,0 vs. 3,0, $p<0,05$; objawy nocne mediana 0,0-0,0 vs. 2,0, $p<0,01$). Istotną statystycznie poprawę w redukcji objawów nieżyty nosa liczoną za pomocą skali VAS stwierdzono w badaniach Moller 2002 i Jacobsen 2007.
Nasilenie objawów astmy (ASS)	Bez względu na okres obserwacji: MD = -0,05 (95%CI: -0,24; 0,14) Stwierdzono istotną statystycznie poprawę w badaniu Stelmach 2009: (po dwóch latach stosowania: MD: -10,92 vs -4,14, $p=0,0016$).	Istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów astmatycznych względem placebo stwierdzono za pomocą skali wizualno-analogowej VAS (Moller 2002: po 3 latach wzrost o 5,4 vs 11,9, $p<0,01$; po 1, 2 i 3 latach wartości skali VAS dla astmy wzrosły w porównaniu z wartościami wyjściowymi w obu grupach
Nasilenie objawów zapalenia spojówek (OSS)	Stwierdzono istotną statystycznie poprawę w badaniach: Stelmach 2012 ($p<0,01$); Kałuzińska Parzyszek 2011: (nieżyt nosa z zapaleniem spojówek: $p<0,004$).	Stwierdzono istotną statystyczną redukcję nasilenia objawów ocznych (Can 2007: objawy dzienne mediana 0,51,0 vs 3,0, $p<0,01$). Istotną statystycznie poprawę w redukcji objawów ocznych liczoną za pomocą skali VAS stwierdzono w badaniach Moller 2002 i Jacobsen 2007.
Stosowanie leków związanych z objawami nieżyty nosa, astmatycznymi lub zapalenia spojówek (MS)	Meta-analiza Dretzke 2013/ Meadows 2013: SMD: 0,009 (95%CI: -0,031; 0,050) Stosowanie Staloral zamiast placebo związane jest z większą, istotną statystycznie redukcją zużycia leków objawowych, mierzoną z wykorzystaniem kwestionariusza MS – różnica między II i I ($p<0,035$) oraz III i I ($p=0,030$) sezonem stosowania (Majak 2010) oraz po 2 latach stosowania [Kałuzińska-Parzyszek 2011 ($p=0,001$); Stelmach 2009 (MD: -1,12 vs -0,11, $p=0,021$); Stelmach 2012 ($p<0,01$)].	W żadnym badaniu RCT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic związanych ze stosowaniem SCIT względem placebo w aspekcie redukcji zużycia leków objawowych.
Jakość życia	Meta-analiza Dretzke 2013/ Meadows 2013: SMD: 0,161 (95%CI: -196,0; 196,40)	

Jakość życia związana z objawami nieżytu nosa z zapaleniem spojówek	Meta-analiza Dretzke 2013/ Meadows 2013: SMD: 0,493 (95%CI: -276,90; 278,70)
Bezpieczeństwo (Staloral 300 vs Purethal/SCIT)	W ramach analizy badań rzeczywistej praktyki klinicznej wykazano, że Staloral wykazuje się zbliżonym lub nawet lepszym profilem bezpieczeństwa niż Purethal (SCIT). Odnaleziono badania rzeczywistej praktyki klinicznej opisujące bezpieczeństwo stosowania technologii w pyłkach ogółem (traw i brzozy). Częstość działań niepożądanych w populacjach stosujących Staloral wynosiła od 4,9% do 72%, przy zgłaszanych pojedynczych przypadkach działań ogólnoustrojowych, natomiast w grupie SCIT odsetki te wynosiły od 14% do 78%. Częstość występowania działań ogólnoustrojowych była do 4 razy częstsza w grupie SCIT.

Koszty	Staloral 300 (SLIT)	Purethal (SCIT)
Perspektywa NFZ		
Koszty leków (z RSS)		
Koszty wizyt ambulatoryjnych		
Perspektywa wspólna		
Koszty leków (z RSS)		
Koszty wizyt ambulatoryjnych		
+Perspektywa społeczna		
Koszt transportu		
Koszt utraconej produktywności		

Zestawienie kosztów oraz konsekwencji stosowania wnioskowanej technologii Staloral 300 oraz komparatora Purethal wykazało, iż przy porównywalnej skuteczności stosowania oraz przy istniejących przesłankach o lepszym profilu bezpieczeństwa leku Staloral 300 względem komparatora stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze. W perspektywie wspólnej wykazano, że koszty zakupu leku Purethal® są niższe, lecz zestawienie z wyższymi kosztami związanymi z wizytami ambulatoryjnymi sprawia, że również w tej perspektywie całkowity koszt stosowania Staloral 300 jest niższy. Dodatkowo z perspektywy społecznej wykazano, że stosowanie Staloral 300 wiąże się z niższymi kosztami transportu i utraconej produktywności w porównaniu do komparatora.

9. Walidacja zastosowanego w analizie modelu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (protokół i sprawozdanie z przeglądu w ramach części *Analiza kliniczna*) odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dotyczącą analizowanej technologii.

9.1. Walidacja wewnętrzna

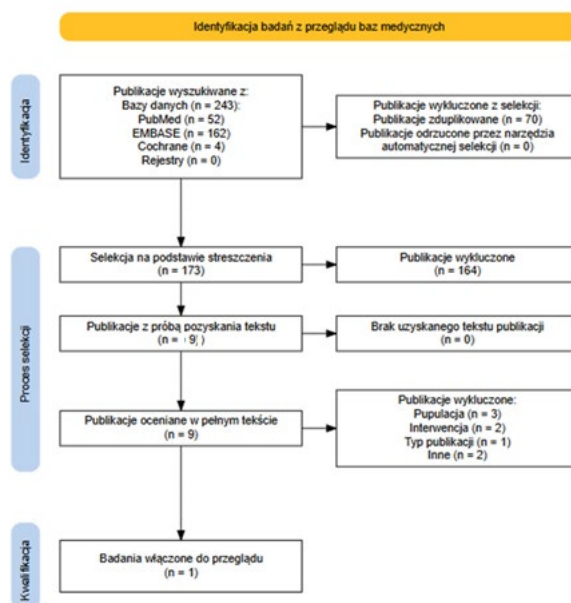
Walidacja wewnętrzna modelu obejmowała weryfikację wartości parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzano także, czy wprowadzenie wartości zerowych lub skrajnych dla wybranych parametrów (włącznie z modyfikowanymi w ramach analizy wrażliwości) przynosiło oczekiwane efekty i kierunek w końcowych wynikach modelu, w szczególności w przypadku różnic w całkowitych kosztach między interwencją a komparatorami.

Ponadto weryfikacja obejmowała ogólny przegląd funkcjonalności modelu, analiza wartości wprowadzonych w komórkach danych wejściowych, a także odtworzeniu kluczowych komponentów modelu.

9.2. Walidacja konwergencji

Celem walidacji konwergencji jest porównanie modelu opisanego w analizie z innymi modelami dotyczącymi porównania wnioskowanej technologii z potencjalnymi komparatorami. W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

Strategię wyszukiwania dla przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych opisano w podrozdziale 14.1. Przegląd przeprowadzono zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT, Rozporządzenia oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [15]. Wykres PRISMA przedstawiono poniżej.



Rysunek 5. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych ¹

Włączano analizy ekonomiczne porównujące koszty stosowania immunoterapii podjęzykowej (SLIT) w postaci roztworu podjęzykowego względem immunoterapii podawanej podskórnie (SCIT) stosowanej w alergicznym nieżycie nosa, astmie lub zapaleniu spojówek spowodowanych alergią na pyłki traw lub pyłki brzozy.

Kryteria wyłączenia publikacji obejmowały dostępność tekstu jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, populację niezgodną z PICOS (w tym pacjentów dorosłych), interwencję niezgodną z PICOS lub projekt analizy niezgodny z przyjętym w niniejszej pracy.

Na podstawie analizy pełnych tekstów publikacji odnaleziono pojedynczą analizę ekonomiczną Meadows 2013 [16], spełniającą kryteria włączenia, która została opisana poniżej.

Do meta-analizy Meadows 2013 włączono 16 prac, w tym 14 oryginalnych prac dotyczących ewaluacji ekonomicznej i 2 prace przeglądowe. Dodatkowo, w 3 pracach raportowano wyniki dotyczące punktów końcowych związanych z użytecznością dla populacji z SAR (sezonowym alergicznym nieżytem nosa).

Wśród włączonych do analizy badań wyodrębniono następujące analizy:

- + CCA (konsekwencji kosztów) - 4 prace,
- + CEA (efektywności kosztów) – 2 prace,
- + CUA (użyteczności kosztów) – 5 prac,
- + CEA (efektywności kosztów) + CUA (użyteczności kosztów) – 1 praca,
- + CEA (efektywności kosztów) + CBA (korzyści kosztów) – 1 praca,
- + CEA (efektywności kosztów) + CCA (konsekwencji kosztów) – 1 praca [16].

9 prac oryginalnych dotyczyło populacji z SAR, 5 prac oryginalnych i 2 prace przeglądowe dotyczyły populacji z PAR/SAR, zarówno bez astmy, jak i ze zdiagnozowaną astmą jako chorobą współistniejącą.

W 5 badaniach przyjęto modele bazujące na analizie decyzyjnej (w 2 wykorzystano model Markowa, w 3 pozostałych wykorzystano model oparty na drzewie decyzyjnym). Poniżej przedstawiono stany przyjęte dla poszczególnych modeli:

Tabela 26. Charakterystyka przyjętych założeń w analizach ekonomicznych dot. populacji z SAR

Badanie	Typ analizy	Liczba stanów przyjętych w modelu	Nazwy stanów przyjętych w modelu
Brüggenjürgen 2008 [17]	CUA	6	+ Łagodny ANN + Umiarkowany do ciężkiego ANN + Ciężki ANN z łagodną astmą alergiczną + Ciężki ANN z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną + Brak symptomów + Zgon
Claes 2009 [18]	CCA	3	+ SAR (sezonowy alergiczny nieżyt nosa) + Brak SAR + Astma
Barto 2006[19]	CEA	5	+ Poprawa + Stabilizacja + Zaostrzenie + Odpowiedź nieadekwatna do leczenia + Brak objawów
Omnes 2007 [20]			
Schadlich i Brecht 2000 [21]	CEA + CCA	2	+ Brak symptomów astmy + Obecność symptomów astmy (Model podzielono według typu analizowanej interwencji: ST vs IT)

Bezpośrednie porównanie efektywności ekonomicznej SLIT vs SCIT przeprowadzono w 2 analizach - Omnes 2008 oraz Claes 2009:

+ Badanie Claes 2009 [18]:

Przeprowadzone w Niemczech dla populacji z SAR, dotyczyło analizy CCA porównującej wartości SCIT oraz SLIT z wykorzystaniem modelu Markova, perspektywy płatnika publicznego (ubezpieczyciel) oraz uwzględnieniu jedynie kosztów bezpośrednich. Jako stany uwzględnione w modelu przyjęto SAR, brak SAR i astmę. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem 3-letniego horyzontu czasowego i 5% stopy dyskontowania kosztów. Dane kosztowe przyjęte w modelu obejmowały koszty diagnostyki, czas pracy klinicysty, usługi, sprzęt (w tym zestawy do iniekcji), koszty leków na SAR, koszty wizyt szpitalnych, koszty leczenia astmy. Analiza wykazała wyższą efektywność kosztową w pierwszych 3 latach terapii standardowej, jednak model był obciążony ryzykiem błędu wynikającym z przyjęcia 100% efektywności terapii SCIT (co nie znajduje odzwierciedlenia w badaniach naukowych) oraz źródle finansowania badania (producent SIT).

+ Badanie Omnes 2007 [20]:

Przeprowadzono we Francji, dla populacji z SAR oraz PAR (n=1000; w tym dorośli oraz populacja pediatryczna z lub bez astmy). Jako punkt końcowy uwzględniano liczbę pacjentów z poprawą oraz liczbę pacjentów z astmą. W przeprowadzonej analizie CEA wykorzystano model drzewa decyzyjnego, perspektywę ubezpieczyciela zdrowotnego oraz uwzględniono koszty zarówno pośrednie, jak i bezpośrednie. Jako koszty bezpośrednie zakwalifikowano koszty związane z lekami, wizytami oraz testami diagnostycznymi. Koszty bezpośrednie dotyczyły utraconej produktywności (liczba utraconych dni pracy). Analizę przeprowadzono w 6-letnim horyzoncie czasowym dla subpopulacji dorosłych i 7-letnim horyzontem czasowym dla populacji pediatrycznej, przyjmując stopy dyskonta na poziomie 3%. Wykazano, iż ICER dla grupy SCIT był niższy niż dla grupy SLIT. Koszty przypadające na uniknięcie wystąpienia nowego przypadku astmy oszacowano na 1 327€ dla SCIT i 1 708€ dla SLIT.

9.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna ma na celu ocenę wiarygodności wartości przyjętych dla estymatorów wykorzystywanych w modelu (np. parametrów klinicznych) i zgodności sposobu ich modelowania z danymi empirycznymi oraz wynikami długoterminowymi badań.

W ramach niniejszego rozdziału zdecydowano się przeanalizować założenia i wyniki analiz dotyczących technologii SLIT w populacji zbliżonej do wnioskowanej (5-17 lat, ANN lub/i zapalenia spojówek, uczulenie na pyłki traw - Tymotki łąkowej) – produktu leczniczego Grazax®, ocenianych w ramach Analiz Weryfikacyjnych Agencji OT.423.0.18.2024 [22].

Tabela 27. Zestawienie założeń analizy ekonomicznej Staloral 300 i analiz Grazax®

Element analizy	Staloral 300	Grazax®
Perspektywa	NFZ, wspólna, społeczna	NFZ, wspólna
Horyzont analizy	3 lata	1 rok
Technika analityczna	CMA CCA	CMA CCA
Przyjęte koszty	Koszty leków, wizyt ambulatoryjnych (+koszty transportu i koszty utraconej produktywności)	Koszty leków, wizyt ambulatoryjnych (+koszty transportu i koszty utraconej produktywności)
Przyjęte użyteczności	Brak uwzględnienia	Brak uwzględnienia
Compliance	80% (60%, 100%)	100%

Model przedstawiony w analizie ekonomicznej Grazax® różni się od modelu przyjętego w niniejszej analizie dla Staloral 300. Pomimo przyjęcia analogicznego podejścia analitycznego (CMA), perspektywa przyjęta w Grazax® ogranicza się do perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ+ płatnik), pomijając perspektywę społeczną, którą – oprócz perspektyw podstawowych- uwzględniono także w przypadku analiz dla Staloral 300. W przypadku Grazax® perspektywa społeczna została uwzględniona w analizie wrażliwości.

Przyjęty w AE dla Grazax horyzont czasowy wynosi jedynie 1 rok, co uzasadniono przyjęciem za punkt końcowy wyników analizy kosztów stosowania produktu leczniczego Grazax oraz komparatora.

W przypadku przyjętych kosztów – analizy dotyczące Staloral 300 oraz Grazax charakteryzują się analogicznym zakresem źródeł kosztów przyjętych w modelu, jednak o znacznej rozbieżności w zakresie ich wartości (zwłaszcza dotyczących kosztów transportu i utraconej produktywności). W modelu dla produktu leczniczego Grazax koszt wizyty ambulatoryjnej oszacowano na 75,68 zł, co odpowiada wycenie punktowej dla świadczenia specjalistycznego I-typu (W11, kod świadczenia: 5.30.00.0000011; wycena punktowa: 44; koszt jednego punktu: 1,72 zł). W modelu dla Staloral 300 uwzględniono również współczynnik 1,3 dla populacji pediatrycznej.

W AE Grazax za koszty transportu przyjęto wartość 96,95 zł, co odpowiada iloczynowi średniej odległości do poradni 42,15 km (odległość do poradni reumatologicznej, na podstawie raportu pacjenckiego Kotarba 2017) oraz średniej stawce przebiegu pojazdu (obowiązującej od 17.01.2023 r.) i równej 1,15 zł (estymowany koszt transportu uwzględnia dojazd do świadczeniodawcy i od świadczeniodawcy). W AE Staloral 300 estymowane koszty transportu wynoszą 14,05 zł (co odpowiada iloczynowi średniej odległości od SOR – czyli szpitali, w których znajdują się również specjalistyczne poradnie ambulatoryjne, obliczonych na podstawie danych GUS o dostępności do obiektów ochrony zdrowia oraz stawce za 1 km transportu).

Koszty utraconej produktywności w AE Grazax oszacowano na poziomie **287,25 zł/wizytę** (w kosztach uwzględniono 1h – jako średni czas podróży, 2h – jako średni czas wizyty; wartość 1h pracy estymowano na 81,61 zł – obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem danych GUS dotyczących PKB oraz skorygowanej wartości PKB, zgodnie z metodologią przyjętą przez INFARMA 2014). W AE dla Staloral 300 koszty te wynoszą 73,00 zł za godzinę utraconej produktywności, co przy zastosowaniu analogicznej metodologii i założeniu o 2,76h utraconej produktywności/wizytę pozwala na otrzymanie kwoty w wysokości **201,48 zł**.

W analizie ekonomicznej Grazax utajniono informacje dotyczące przyjętego sposobu dawkowania produktu leczniczego.

Zgodnie z oceną AOTMiT, model przyjęty w AE Grazax jest obciążony ryzykiem błędu ze względu na przyjęcie techniki analitycznej nie odpowiadającej założeniom zgodnym z wybranym komparatorem (zgodnie z komentarzem Agencji przyjęcie Purethal za komparator powinno być zastąpione przyjęciem Staloral 300 lub Oralair). Ze względu na brak dostępności literatury naukowej potwierdzającej bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną komparatora (Purethal) w grupie wnioskowanej, Agencja uznała zastąpienie analizy CMA analizą kosztów-konsekwencji (CCA), zgodnie z zasadami. Kolejnym ze wskazanych zastrzeżeń było włączenie danych związanych z kosztami transportu do analizy przedstawiających koszty z perspektywy wspólnej, co nie jest zgodne z przyjętą przez AOTMiT metodyką. Na podstawie uwag zamieszczonych w AWA dla Grazax, wartości kosztów transportu należy uwzględniać w modelu z perspektywy społecznej.

Podjęcie analityczne przyjęte w Grazax zakłada wartość *compliance* na poziomie 100% dla analizy podstawowej (dla Grazax oraz Purethal), na poziomie 80% (dla Grazax oraz Purethal) w analizie wrażliwości oraz na poziomie 80% dla Grazax i 100% dla Purethal w analizie wrażliwości, estymacji II.

10. Ograniczenia

W ramach analizy przyjęto systematycznie konserwatywne założenia dotyczące uwzględnionych kategorii kosztów oraz kosztów jednostkowych i wielkości zużycia zasobów.

Przyjęte założenia pozwalają traktować wyniki uzyskane w ramach scenariusza podstawowego jako wiarygodne dla postawionego celu analizy w kontekście wnioskowanych warunków refundacji, czyli dla poziomu odpłatności pacjenta na poziomie 30% limitu finansowania. Przy założeniu refundacji leku Staloral 300 w ramach katalogu D1 Obwieszczenia Ministra Zdrowia, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej scenariusza 30%.

Osobnym źródłem niepewności uzyskanych wyników jest efektywny poziom współpłacenia pacjenta w sytuacji wydania decyzji o objęciu refundacją. Produkty lecznicze zakwalifikowane do grup limitowych 214.1 i 214.7 - w tym Staloral 300 HDM - objęte są nominalnym poziomem odpłatności odpowiednio ryczałtowej i 30%. Równocześnie zgodnie z art. 43a ust. 1 pkt 2 Ustawy o świadczeniach znajdują się na liście leków - wykaz D1, które przysługują świadczeniobiorcom do ukończenia 18. roku życia bezpłatnie. Zgodnie z treścią Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r., od tej daty refundacją we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego został objęty produkt leczniczy Grazax. Grazax nie został ujęty w wykazie D1. Decyzja o objęciu wnioskowanej technologii finansowaniem w ramach listy D1 pozostaje w decyzji Ministra Zdrowia i nie stanowi wnioskowanego mechanizmu objęcia refundacją. Równocześnie, jej podjęcie dla wnioskowanej technologii może w znaczący sposób zmienić uwarunkowania determinujące praktykę preskrypcyjną w stosunku do założeń przyjętych w analizie.

W szczególności inny od wnioskowanego poziom odpłatności pacjenta może przełożyć się na wzrost liczby dzieci podejmujących leczenie¹ oraz wpłynąć na średnią przyjmowaną dawkę Staloral 300. Zgodnie z informacjami uzyskanymi w toku konsultacji eksperckich podstawowy schemat dawkowania Staloral 300 w sytuacji braku finansowania ze środków publicznych obejmuje 2 dawki dziennie. Przyjęty w scenariuszu podstawowym schemat 2,36 dawek dziennie (średnia liczba dawek uwzględnionych w schematach przedstawionych w ChPL Staloral) stanowi wiarygodne oszacowanie średniego dawkowania w sytuacji wnioskowanej 30% odpłatności. Jednocześnie bezpłatna dostępność produktu w ramach listy D1 z dużym prawdopodobieństwem przesunie średnie dawkowanie w kierunku 3 i 4 dawek dziennie. Należy podkreślić, że wskazany czynnik nie zmienia kierunku wnioskowania – Staloral 300 pozostaje technologią tańszą od stosowania Purethal z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Tym niemniej w wąskim zakresie kosztów produktu leczniczego wnioskowana technologia traci przewagę redukcji kosztów budżetu na refundację.

Dawkowanie stosowania Staloral 300 oraz Purethal oparte zostało na treści Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Wyliczenia kosztowe zostały oparte na założeniach, które stanowią założenia konserwatywne z perspektywy produktu Staloral 300 – wykluczające możliwość przeszacowania naliczanych kosztów Purethal, a mianowicie w schemacie przedsezonowym przyjęto, iż okres leczenia kończy się wraz z zakończeniem drugiej fiolki leku Purethal. Dla obliczeń kosztowych wykorzystano najlepsze dostępne dane.

¹ Liczba dzieci objętych leczeniem stanowi kluczowy parametr determinujący wynik analizy wpływu na budżet, a jej niepewność została omówiona w ramach tejże analizy.

Na podstawie uzyskanych odpowiedzi od ekspertów klinicznych, otrzymanych podczas *Advisory Board* przyjęto, iż Purethal w schemacie całorocznym stosuje 90% pacjentów, po 5% pacjentów stosuje schemat przedsezonowy i skrócony. Owe wartości zaimplementowano w scenariuszu uwzględniającym „praktykę kliniczną”.

Częstość wizyt ambulatoryjnych Staloral została oszacowana na podstawie opublikowanego stanowiska polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT).

11. Dyskusja

Niniejsza analiza ekonomiczna miała na celu oszacowanie opłacalności stosowania leku Staloral 300 w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, astmy oraz zapalenia spojówek spowodowanych alergią na pyłki traw i pyłki brzozy w populacji pediatrycznej w wieku 5-17 lat, w porównaniu do obecnie refundowanego preparatu Purethal. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, w ramach której wykazano, iż synteza ilościowa odnalezionych dowodów naukowych nie pozwala na odrzucenie hipotezy zerowej, świadczącej o braku różnic między technologiami, zdecydowano się przedstawić analizę minimalizacji kosztów.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, iż stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania komparatora w perspektywie NFZ, wspólnej, a także dodatkowo przedstawionej perspektywie społecznej. Opłacalność została wykazana niezależnie od przyjętego wariantu, uwzględniającego proponowany instrument dzielenia ryzyka, jak i bez jego uwzględnienia w perspektywie NFZ oraz społecznej, a także w wariantcie uwzględniającym RSS w perspektywie wspólnej. Oszczędności w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej wynikają z redukcji wizyt ambulatoryjnych, związanych z podaniem komparatora. W perspektywie społecznej dodatkowo oszczędności przedstawiono poprzez redukcję kosztów związanych z transportem do placówek medycznych oraz redukcją utraty produktywności.

Przedstawiona analiza wrażliwości wykazała, że nawet dla założeń o skrajnych danych wejściowych nie zmienia się wnioskowanie o opłacalności leku Staloral 300 w perspektywie NFZ. Największy wpływ na wyniki względem założeń przyjętych w ramach analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnych założeń dotyczących horyzontu czasowego analizy oraz alternatywnych założeń dla sposobu dawkowania leku Staloral 300 i Purethal.

Zgodnie z zaleceniami AOTMiT przeprowadzono przegląd istniejących analiz ekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Staloral. Wyszukiwanie rozszerzono również o inne preparaty stosowane w immunoterapii podjęzykowej (SLIT) w postaci roztworu językowego. Przegląd systematyczny przeprowadzono na podstawie strategii wyszukiwania opisanej w rozdziale 14.1.

Poszukiwano analiz ekonomicznych oszacowujących koszty oraz – jeśli dostępne – użyteczności związane ze stosowaniem immunoterapii podjęzykowej w postaci roztworu w porównaniu z immunoterapią podawaną podskórnie, stosowaną w leczeniu astmy, alergicznego nieżytu nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek wywołanych uczuleniem na pyłki traw lub brzozy.

Na podstawie analizy pełnych tekstów publikacji zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną spełniającą kryteria włączenia – publikację Meadows i in. (2013). Dodatkowo zaprezentowano porównanie założeń przyjętych w analizie dotyczącej leku Grazax. Wykazano, że większość przyjętych w niej założeń jest zbliżona do założeń niniejszej analizy, przy czym różnice dotyczą długości przyjętego horyzontu czasowego, poziomu *compliance* oraz kosztów utraconej produktywności i kosztów dojazdów w analizie z perspektywy społecznej.

W niniejszej analizie przyjęto konserwatywne założenia dotyczące wnioskowanej technologii, co ogranicza ryzyko przeszacowania jej opłacalności z perspektywy systemu ochrony zdrowia.

12. Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że lek Staloral 300 w porównaniu z Purethal jest interwencją opłacalną, wiążącą się z redukcją całkowitych kosztów leczenia pacjenta w horyzoncie analizy zarówno w wariancie uwzględniającym RSS, jak i w wariancie nieuwzględniającym instrumentu w perspektywie NFZ oraz społecznej.

Opłacalność wykazano również w perspektywie wspólnej, uwzględniając zaproponowany instrument dzielenia ryzyka. Jednocześnie analiza wrażliwości wykazała, iż niezależnie od przyjętych skrajnych wartości dotyczących testowanych założeń, nie zmienia się wnioskowanie o technologii Staloral 300 stosowanej we wnioskowanym wskazaniu jako o technologii opłacalnej kosztowo w perspektywie NFZ.

Modelowanie kosztów wykazało, że oszczędności wykazane w ostatecznym wyniku analizy ekonomicznej pochodzą z redukcji kosztów związanych z przyjęciami ambulatoryjnymi podczas leczenia za pomocą leku Staloral 300 w porównaniu do leczenia za pomocą preparatu Purethal. W analizie przedstawiono również wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy społecznej, w ramach której wykazano większą różnicę kosztową stosowania wnioskowanej technologii względem komparatora, na korzyść leku Staloral 300. Pogłębienie różnicy wynika z przyjęcia założenia o redukcji kosztów transportu związanego z wizytami ambulatoryjnymi oraz redukcją utraconej produktywności.

Produkt leczniczy Staloral 300 stanowi technologię obecnie powszechnie stosowaną w odczulaniu dzieci od 5. roku życia, ze stwierdzoną alergią na pyłki traw i brzozy. Mając na uwadze sytuację refundacyjną, w ramach której dla dzieci jedyną możliwością leczenia jest immunoterapia podskórna, wiążąca się z istotnie częstszymi działaniami niepożądanymi i, w związku z tym, wymogiem podania jej w placówkach medycznych, wnioskuje się o leku Staloral 300, immunoterapii bezpieczniejszej, podawanej w warunkach domowych podjęzykowo, jako technologii, zasadnej do objęcia refundacją.

Jako argument ekonomiczny przedstawiono wyniki niniejszej analizy, świadczące o opłacalności stosowania leku Staloral 300 względem obecnie refundowanego komparatora. Należy również podkreślić fakt potencjalnego odciążenia placówek medycznych oraz lekarzy specjalistów, związanych ze zmniejszeniem całkowitej liczby przyjęć ambulatoryjnych w przypadku stosowania przez pacjentów preparatu Staloral 300. Dodatkowo, możliwość samodzielnego podania leku Staloral w warunkach domowych sprawia, iż wprowadzenie preparatu do refundacji generuje oszczędności z perspektywy społecznej – redukując koszty transportu, a także redukując utratę produktywności opiekunów prawnych, związanych z czasem poświęconym na transport i pobyt w placówkach medycznych.

13. Lista kontrolna dokumentu analizy ekonomicznej

Tabela 28. Lista kontrolna zgodności analizy z wymogami Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych

Element / definicja	Podstawa	Komentarz
Analiza podstawowa	§ 5. ust. 1 pkt 1	Rozdz. 4, 5, 6 i 7
Zestawienie oszacowań kosztów stosowania porównywanych technologii	§ 5. ust. 2 pkt 1 lit. a	Rozdz. 4, 5, 6 i 7
Zestawienie oszacowań efektów zdrowotnych porównywanych technologii	§ 5. ust. 2 pkt 1 lit. b	n.d.
Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikającego z zastąpienia aktualnej praktyki wnioskowaną technologią	§ 5. ust. 2 pkt 2	n.d.
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia wynikającego z zastąpienia aktualnej praktyki wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	§ 5. ust. 2 pkt 3	n.d.
Oszacowanie ceny progowej wnioskowanej technologii	§ 5. ust. 2 pkt 4	Rozdz. 5, 6 i 7
Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań	§ 5. ust. 2 pkt 5	Rozdz. 4
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań	§ 5. ust. 2 pkt 6	Rozdz. 4
Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji	§ 5. ust. 2 pkt 7	Załączony
Przedstawienie oszacowań i kalkulacji w wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	§ 5. ust. 5	Rozdz. 4, 5 i 6..
Elementy analizy w sytuacji braku randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi (art. 13 ust. 3 Ustawy)	§ 5. ust. 6	Rozdz. 4, 5, 6 i 7
Uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.	§ 5. ust. 7	Uwzględnienie rocznej stopy dyskontowej dla kosztów
Przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	§ 5. ust. 8	n.d.
Analiza wrażliwości	§ 5. ust. 1 pkt 2	Rozdz. 5, 6 i 7
Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	§ 9. pkt 1	Rozdz. 3.9
Uzasadnienie zakresów zmienności	§ 9. pkt 2	Rozdz. 3.9
Przeprowadzenie oszacowań przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności	§ 9. pkt 3	Rozdz. 3.9, 5.3, 6.3 i 7.2
Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	§ 5. ust. 1 pkt 3	Rozdz. 9.2 i 14.1
Przeprowadzenie analizy w dwóch wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	§ 5. ust. 10	Rozdz. 5, 6 i 7
Przyjęty horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej	§ 5. ust. 11 § 2. pkt 3	Rozdz. 5, 6 i 7

14. Załączniki

14.1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Pubmed 03.04.2025

ID	Kwerenda	Wynik	PICO
1	"Rhinitis, Allergic"[Mesh]	24,805	P
2	"Asthma"[Mesh]	148,407	
3	allerg*[Title/Abstract]	234,233	
4	rhin*[Title/Abstract]	94,417	
5	(allerg*[Title/Abstract]) AND (rhin*[Title/Abstract])	32,149	
6	asthm*[Title/Abstract]	194,089	
7	staloral[Title/Abstract]	29	I
8	300IR[Title/Abstract]	18	
9	300 IR[Title/Abstract]	50	
10	(300 IR[Title/Abstract]) OR (300IR[Title/Abstract])	64	
11	SLIT[Title/Abstract]	23,324	
12	sublingual[Title/Abstract]	12,882	
13	(((((staloral[Title/Abstract]) OR ((300 IR[Title/Abstract]) OR (300IR[Title/Abstract]))) OR (SLIT[Title/Abstract]) OR (sublingual[Title/Abstract])) AND (((((conject*[Title/Abstract]) OR (rhinoconj*[Title/Abstract])) OR ("Rhinitis, Allergic"[Mesh])) OR ("Asthma"[Mesh])) OR ((allerg*[Title/Abstract]) AND (rhin*[Title/Abstract])))) OR (asthm*[Title/Abstract]))	1,928	P
14	rhinoconj*[Title/Abstract]	3,096	
15	conject*[Title/Abstract]	598	
16	(((((conject*[Title/Abstract]) OR (rhinoconj*[Title/Abstract])) OR ("Rhinitis, Allergic"[Mesh])) OR ("Asthma"[Mesh])) OR ((allerg*[Title/Abstract]) AND (rhin*[Title/Abstract])))) OR (asthm*[Title/Abstract])	237,761	P AND I
17	(((((staloral[Title/Abstract]) OR ((300 IR[Title/Abstract]) OR (300IR[Title/Abstract])) OR (SLIT[Title/Abstract]) OR (sublingual[Title/Abstract]))	34,842	
18	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]	277,536	S
19	"Cost Allocation"[Mesh]	2,019	
20	"Cost Savings"[Mesh]	12,993	
21	"Cost of Illness"[Mesh]	36,773	
22	"Cost Sharing"[Mesh]	4,902	
23	"Cost-Benefit Analysis"[Mesh]	97,327	
24	"Cost Control"[Mesh]	34,471	
25	(((((("Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR ("Cost Allocation"[Mesh])) OR ("Cost Savings"[Mesh])) OR ("Cost of Illness"[Mesh])) OR ("Cost Sharing"[Mesh])) OR ("Cost-Benefit Analysis"[Mesh])) OR ("Cost Control"[Mesh])	277,536	P AND I AND S
26	(((((("Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR ("Cost Allocation"[Mesh])) OR ("Cost Savings"[Mesh])) OR ("Cost of Illness"[Mesh])) OR ("Cost Sharing"[Mesh])) OR ("Cost-Benefit Analysis"[Mesh])) OR ("Cost Control"[Mesh])) AND ((((((staloral[Title/Abstract]) OR ((300 IR[Title/Abstract]) OR (300IR[Title/Abstract])) OR (SLIT[Title/Abstract]) OR (sublingual[Title/Abstract])) AND (((((conject*[Title/Abstract]) OR (rhinoconj*[Title/Abstract])) OR ("Rhinitis, Allergic"[Mesh])) OR ("Asthma"[Mesh])) OR ((allerg*[Title/Abstract]) AND (rhin*[Title/Abstract])))) OR (asthm*[Title/Abstract]))	52	

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Embase 03.04.2025

ID	Kwerenda	Wynik	PICO
1	allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis'	67652	P
2	asthma'/exp	339017	
3	allerg*:ab,kw,ti	349319	
4	rhin*:ab,kw,ti	132919	
5	#3 OR #4	430573	
6	asthm*:ab,kw,ti	295101	
7	rhinoconj*:ab,kw,ti	5736	
8	conjunct*:ab,kw,ti	1461	
9	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	709223	
10	staloral:ab,kw,ti	72	I
11	300ir:ab,kw,ti	159	
12	300 ir':ab,kw,ti	114	
13	#11 OR #12	253	
14	slit:ab,kw,ti	29707	
15	sublingual:ab,kw,ti	18643	
16	#10 OR #13 OR #14 OR #15	45947	
17	#9 AND #16	5139	P AND I
18	costs and cost analysis'/exp	438390	S
19	cost allocation'/exp	438390	
20	cost savings'/exp	80265	
21	cost of illness'/exp	22189	
22	cost sharing'/exp	438390	
23	cost-benefit analysis'/exp	99225	
24	cost control'/exp	80265	
25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	569515	
26	#17 AND #25	162	P AND I AND S

Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Cochrane (via Cochrane Library) 03.04.2025

ID	Kwerenda	Wynik	PICO
1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3756	P
2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	14617	
3	(allerg*):ti,ab,kw	34361	
4	(rhin*):ti,ab,kw	20017	
5	#3 OR #4	43964	
6	(asthm*):ti,ab,kw	38506	
7	(rhinoconj*):ti,ab,kw	1946	
8	(conjunct*):ti,ab,kw	81	
9	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	73444	
10	(300IR):ti,ab,kw	107	I
11	(300 IR):ti,ab,kw	563	
12	#10 OR #11	657	
13	(Staloral):ti,ab,kw	37	
14	(SLIT):ti,ab,kw	3098	
15	(sublingual):ti,ab,kw	5273	
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	8155	

17	#9 AND #16	1620	P AND I
18	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees	16400	S
19	MeSH descriptor: [Cost Allocation] explode all trees	8	
20	MeSH descriptor: [Cost Savings] explode all trees	602	
21	MeSH descriptor: [Cost Sharing] explode all trees	68	
22	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	11385	
23	MeSH descriptor: [Cost Control] explode all trees	798	
24	MeSH descriptor: [Cost of Illness] explode all trees	1160	
25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	16400	
26	#17 AND #25	4	P AND I AND S

15. Piśmiennictwo

1. Stelmach, I., et al., *Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen*. Clinical and Experimental Allergy, 2009. **39**(3): p. 401-408.
2. Majak, P., et al., *One-year follow-up of clinical and inflammatory parameters in children allergic to grass pollen receiving high-dose ultrarush sublingual immunotherapy*. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 2010. **20**(7): p. 602-606.
3. Kałuzińska-Parzyszek, I., et al., *Sublingual immunotherapy is effective and safe in children*. Alergia Astma Immunologia, 2011. **16**(3): p. 139-144.
4. Buczyłko, K., et al., *Accelerated Up-Dosing of Subcutaneous Immunotherapy with a Registered Allergoid Birch Pollen Preparation*. Int Arch Allergy Immunol, 2017. **172**(3): p. 183-186.
5. Egert-Schmidt, A.M., et al., *Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany*. Patient Prefer Adherence, 2014. **8**: p. 1475-81.
6. HealthQuest, *Grazax w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. Analiza ekonomiczna*. 2024: Warszawa.
7. Rønborg, S., et al., *Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark*. J Med Econ, 2016. **19**(8): p. 735-41.
8. K., J.-R., *Stanowisko polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT): wskazania i opieka nad pacjentami – stan obecny i perspektywy*. Jutel M., Cichocka-Jarosz E., et al., Raport opracowany przez Unique Work S.A., Opublikowano: 28 października 2024, 2024.
9. HealthQuest, *Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus, Darmaphagoides farinae) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. Analiza wpływu na budżet*. 2020.
10. Kotarba, M., Bajorek M., Zabłocka-Żytka L., Zientek M. *Ja pacjent*, 2017. *Perspektywa Pacjentów na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce*. 2017.
11. GUS, *Wskaźniki dostępności terytorialnej mieszkańców Polski do wybranych obiektów użyteczności publicznej*. 2018.
12. *Acarizax [...] u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) [...] w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. Analiza ekonomiczna*, H.s.z.o.o.S. K., Editor. 2020.
13. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)*.

14. Refundacji, U.o., *Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 maja 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930).*
15. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024).* Cochrane, 2024.
16. Meadows, A., et al., *A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis.* Health Technology Assessment, 2013. **17**(27).
17. Brüggjenjürgen, B., et al., *Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2008. **101**(3): p. 316-24.
18. Claes, C., T. Mittendorf, and J.M. Graf Von Der Schulenburg, *Health economic modeling of allergen-specific immunotherapy in seasonal allergic rhinitis from a health care payer's perspective.* Allergo Journal, 2009. **18**(1): p. 60-70.
19. Berto, P., et al., *Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy (SPAI) study.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2006. **97**(5): p. 615-21.
20. Omnes, L.F., et al., *Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France.* European Annals of Allergy and Clinical Immunology, 2007. **39**(5): p. 148-156.
21. Schädlich, P.K. and J.G. Brecht, *Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany.* Pharmacoeconomics, 2000. **17**(1): p. 37-52.
22. AOTMiT, *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 rozpoznany dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw. Analiza weryfikacyjna.* 2024.