Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
Oralair (wyciąg alergenów z pyłków traw)
we wskazaniu:

leczenie dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.13.2025

Data ukończenia: 24 lipca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności*: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)[2)].*

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności*: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)[2)].*

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności*:* nie dotyczy.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności*: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)[2)].*

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności*: dane osobowe.*

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności*: osoba fizyczna.*

1) podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)

2) podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
AAC	ostre alergiczne zapalenie spojówek (acute allergic conjunctivitis)
AAdSS	Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (average adjusted symptom score)
AAO-HSNF	American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
AC	alergiczne zapalenie spojówek (alergic conjunctivitis)
ACAAI	American College of Allergy Asthma and Immunology
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIT	immunoterapia alergenowa (allergen immunotherapy)
AKL	analiza kliniczna
ANN	alergiczny nieżyt nosa
ANNiS	Alergiczny nieżyt nosa z towarzyszącym alergicznym zapaleniem spojówek
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARC	alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (allergic rhinoconjunctivitis)
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ARTSS	Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ang. average rhinoconjunctivitis total symptom score)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BSACI	British Society for Allergy and Clinical Immunology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza kosztów konsekwencji
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CDEC	Canadian Drug Expert Committee
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CS	Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (ang. combined score)
CSACI	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)

DMS	dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (daily medication score)
DSS	dobowe nasilenie objawów (daily symptom score)
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
eDSS	dobowe nasilenie objawów dotyczących oczu (eyes daily symptom score)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA
FAS	Full analysis set
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GINA	Global Initiative for Asthma
GKS	Glikokortykosteroidy
GPS	sezon pylenia traw (grass pollen season)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
hGPS	okres z wysokim poziomem pylenia traw (high-level grass pollen season)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HR	Wartość hazardu względnego (hazard ratio).
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IgE	Immunoglobulina E
IR	Wskaźnik reaktywności (ang. Index of Reactivity)
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ITT	analiza wyników badania w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (Intention-to-reat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MS	Zużycie leków stosowanych doraźnie (medication score)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland
nd	nie dotyczy
nDSS	dobowe nasilenie objawów dotyczących nosa (nose daily symptom score)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (numer needed to harm)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego lub uniknięcia wystąpienia dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
ns	wyniki nieistotny statystycznie (not significant)
OR	iloraz szans (odds ratio)

PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pGPS	szczytowy okres pylenia traw (peak grass pollen season)
PHARMAC	Nowa Zelandia, Te Pātaka Whaioranga – Pharmac
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PRQLQ	kwestionariusz oceny jakości życia chorych z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek adaptowany dla dzieci w wieku 6–12 lat (Rhinoconjunctivitis Qulaity of Life Questionnare)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
p-value	poziom istotności statystycznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (randomized controlled trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTSS	Skala do oceny nasilenia objawów (rhinoconjunctivitis total symptom score)
SAC	sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (seasonal allergic conjunctivitis)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SBU	Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering
SCIT	Immunoterapia podskórna (subcutaneous specific immunotherapy)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIT	immunoterapia swoista (specific immunotherapy)
SLIT	Immunoterapia podjęzykowa (sublingual specific immunotherapy)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMS	Ocena nasilenia objawów i zużycia leków stosowanych doraźnie (symptom-medication score)
SPT	Punktowe testy skórne (Skin Prick Test)
SS	Ocena nasilenia objawów (symptom score)
TEAE	Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WAO	World Allergy Organization (Światowa Organizacja Alergii)

WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... **3**
Spis treści ... **7**
1. Informacje o wniosku ... **9**
2. Przedmiot i historia zlecenia ... **11**
2.1. Korespondencja w sprawie ... 11
2.2. Kompletność dokumentacji ... 11
3. Problem decyzyjny ... **12**
3.1. Technologia wnioskowana ... 12
3.1.1. Informacje podstawowe ... 12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie ... 12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji ... 16
3.2. Problem zdrowotny ... 17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 30
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 38
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 39
4. Ocena analizy klinicznej ... **41**
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 41
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 41
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 42
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 42
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 44
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 49
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 50
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 53
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 53
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ... 53
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 62
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 66
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 66
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 66

4.3. Komentarz Agencji ... 67
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 70
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 70
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 70
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 70
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 73
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 73
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 75
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 75
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 76
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 77
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 79
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 79
5.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 79
5.3.5. Komentarz Agencji ... 81
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 83
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 83
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 83
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 83
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 85
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 87
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 88
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 90
6.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 91
6.4. Komentarz Agencji ... 91
7. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 93
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 94
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 97
10. Kluczowe informacje i wnioski ... 99
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 105
12. Źródła ... 106
13. Załączniki ... 108

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	13.05.2025 PLR.4500.1019.2025.2.RBO PLR.4500.1020.2025.2.RBO PLR.4500.1021.2025.2.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Oralair 100 IR & 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 100 IR; 300 IR, 31 tabl., GTIN: 05909990779093,
  - Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 300 IR, 30 tabl., GTIN: 05909990779109,
  - Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 300 IR, 90 tabl., GTIN: 05909990779130.
- Wnioskowane wskazanie:

  Leczenie dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae).

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

-

Proponowana cena zbytu netto:

- (Oralair 100 IR & 300 IR, 31 tabl., GTIN: 05909990779093);
- Oralair 300 IR, 30 tabl., GTIN: 05909990779109);
- (Oralair 300 IR, 90 tabl., GTIN: 05909990779130)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY, Francja

Wnioskodawca
STALLERGENES
6 rue Alexis de Tocqueville
92160 ANTONY, Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.05.2025 r., o znakach PLR.4500.1019.2025.2.RBO, PLR.4500.1020.2025.2.RBO, PLR.4500.1021.2025.2.RBO (data wpływu do AOTMiT 13.05.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Oralair 100 IR & 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 100 IR; 300 IR, 31 tabl., GTIN: 05909990779093,
- Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 300 IR, 30 tabl., GTIN: 05909990779109,
- Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 300 IR, 90 tabl., GTIN: 05909990779130.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.06.2025 r. znak pisma OT.423.0.4.2025.2.PZ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.06.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. Analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków, kwiecień 2025 r.;
- Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. Analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków, kwiecień 2025 r.;
- Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. Analiza ekonomiczna, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków, kwiecień 2025 r.;
- Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków, kwiecień 2025 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Oralair we wskazaniu leczenie dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae), w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.0.4.2025.2.PZ, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków, czerwiec 2025 r.;.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	• Oralair 100 IR & 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 100 IR; 300 IR, 31 tabl., GTIN: 05909990779093, • Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 300 IR, 30 tabl., GTIN: 05909990779109, • Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 300 IR, 90 tabl., GTIN: 05909990779130.
Kod ATC	V01AA02. Grupa farmakoterapeutyczna: Wyciągi alergenów, pyłki traw.
Substancja czynna	Wyciąg alergenów z pyłków następujących traw: Kupkówka pospolita (Dactylis glomerata L.), Tomka wonna (Anthoxanthum odoratum L.), Życica trwała (Lolium perenne L.), Wiechlina łąkowa (Poa pratensis L.) oraz Tymotka łąkowa (Phleum pratense L.) ……100 IR* lub 300 IR*
Droga podania	Tabletka podjęzykowa
Mechanizm działania na podstawie ChPL	*Działanie farmakodynamiczne ma wpływ na układ immunologiczny i polega na wywołaniu odpowiedzi immunologicznej na alergen, którym pacjent jest leczony. Kompletny i dokładny mechanizm działania odnoszący się do skutku klinicznego swoistej immunoterapii nie jest w pełni poznany i udokumentowany. Wykazano, że leczenie produktem ORALAIR indukuje ogólnoustrojową konkurencyjną odpowiedź przeciwciał wobec pyłków traw i powoduje wzrost stężenia swoistych IgG. Nie określono znaczenia klinicznego tych obserwacji.*
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae).
Dawkowanie	*Leczenie produktem ORALAIR powinno być zalecone i przepisane tylko przez lekarza odpowiednio wyszkolonego i doświadczonego w leczeniu chorób alergicznych. W przypadku leczenia dzieci, lekarz powinien być odpowiednio wyszkolony i doświadczony w leczeniu dzieci.* *Pierwsza tabletka ORALAIR powinna być przyjęta w obecności lekarza i pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez 30 minut.* ***Dawkowanie*** *Leczenie składa się z fazy wstępnej (w tym zwiększanie dawki przez 3 dni) i fazy podtrzymującej.* *<u>Leczenie wstępne</u>* *Dawka produktu leczniczego ORALAIR powinna być zwiększana przez trzy dni do osiągnięcia dawki podtrzymującej zgodnie z poniższym schematem.* *Dzień 1* – *1 tabletka 100 IR* *Dzień 2* – *2 tabletki 100 IR jednocześnie* *Dzień 3* – *1 tabletka 300 IR* *W zależności od stanu zdrowia pacjenta okres zwiększania dawki może być w razie potrzeby wydłużony przez lekarza.* *<u>Leczenie podtrzymujące</u>* *Dawka dla dorosłych, młodzieży i dzieci wynosi 300 IR na dobę.* *Leczenie podtrzymujące z użyciem jednej tabletki podjęzykowej ORALAIR 300 IR na dobę należy kontynuować do zakończenia sezonu pylenia traw.* *Leczenie powinno być rozpoczęte około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia.* *<u>Czas trwania leczenia</u>* *Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują na minimum 3-letni okres immunoterapii alergenowej w celu uzyskania długotrwałych efektów po przerwaniu leczenia.*

	Jeżeli w pierwszym sezonie pylenia nie wystąpi znaczące zmniejszenie objawów, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia. *Jeśli leczenie jest przerwane na mniej niż 7 dni, należy kontynuować terapię. Jeżeli przerwa w stosowaniu jest dłuższa niż 7 dni, zaleca się kontynuowanie terapii pod kontrolą lekarza.* *Szczególne grupy pacjentów* *Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu immunoterapii z użyciem produktu ORALAIR u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.* *Dzieci i młodzież* *Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego ORALAIR u dzieci w wieku poniżej 5 lat nie zostały ustalone.* *Nie ma danych dotyczących leczenia produktem leczniczym ORALAIR u dzieci w okresie dłuższym niż jeden sezon pylenia.* *Dawkowanie u młodzieży i dzieci w wieku od 5 lat jest takie samo jak u dorosłych.*

** Wskaźnik reaktywności IR (Index of Reactivity): Jednostkę IR określono w celu mierzenia alergenności wyciągu alergenu. Wyciąg alergenu zawiera 100 IR/ml, gdy w punktowym teście skórnym przy użyciu igły Stallerpoint®, wywołuje bąbel o średnicy 7 mm u 30 pacjentów uczulonych na dany alergen (średnia geometryczna). Reaktywność skórna tych pacjentów jest jednocześnie wykazana przez dodatni wynik punktowego testu skórnego z użyciem 9% roztworu kodeiny fosforanu lub 10 mg/ml roztworu histaminy dichlorowodorku. Jednostka IR firmy Stallergenes nie jest porównywalna z jednostkami stosowanymi przez innych producentów alergenów.*

Źródło: ChPL ORALAIR 100 IR & 300 IR, 100 IR / 300 IR, tabletki podjęzykowe; ORALAIR 300 IR, tabletki podjęzykowe (aktualizacja 09.2023)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.10.2013 Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (URPL): ORALAIR 100 IR & 300 IR, 100 IR / 300 IR: 16729 ORALAIR 300 IR: 16730
Zarejestrowane wskazania do stosowania	*Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i (lub) obecności swoistych IgE w surowicy przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae)*.* ** Grupa homologiczna traw wiechlinowatych (Pooideae) klimatu umiarkowanego: Phleum pratense (tymotka łąkowa), Anthoxanthum odoratum (Tomka wonna), Avena sativa (Owies zwyczajny), Dactylis glomerata (Kupkówka pospolita), Festuca spp. (Kostrzewa), Holcus lanatus (Kłosówka wełnista), Hordeum vulgare (Jęczmień zwyczajny), Lolium perenne (Życica trwała), Poa pratensis (Wiechlina łąkowa), Secale cereale (Żyto zwyczajne), Triticum aestivum (Pszenica zwyczajna).*
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL ORALAIR 100 IR & 300 IR, 100 IR / 300 IR, tabletki podjęzykowe; ORALAIR 300 IR, tabletki podjęzykowe (aktualizacja 09.2023)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Oralair był oceniany w AOTMiT dwukrotnie:

- w 2015 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją (BIP AOTMiT: 088/2015[1]) we wskazaniu: „*leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby*". Zarówno rekomendacja Prezesa Agencji[2], jak i stanowiska Rady Przejrzystości[3] były negatywne.

[1] https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4083-088-2015-zlc?highlight=WyJvcmFsYWlyIl0=

[2] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/088/REK/RP_73_2015_%20Oralair.pdf

[3] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/088/SRP/U_27_297_150904_stanowisko_123_Oralair_100_IR&300_IR_w_ref.pdf

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/088/SRP/U_27_298_150904_stanowisko_124_Oralair_300_IR_w_ref.pdf

- w 2011 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego[4] we wskazaniu: *„leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw"* i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej.

Szczegółowe uzasadnienia zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące Oralair we wskazaniu zbliżonym do ocenianego.

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2015 i nr 124/2015 z dnia 4 września 2015 roku	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 100 IR&300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN 5909990779093, Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN 5909990779109 we wskazaniu: leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. *Uzasadnienie* *W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla leku Oralair nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z predefiniowanymi komparatorami, tj. lekami stosowanymi w ramach immunoterapii podskórnej. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim, dla żadnego z analizowanych punktów końcowych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy, która świadczyłaby o większej skuteczności, czy większym bezpieczeństwie, wnioskowanej technologii nad wybranymi komparatorami.* *Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy we wszystkich przedstawionych wariantach wskazują, że terapia lekiem Oralair jest droższa niż terapia dostępnymi refundowanymi ze środków publicznych szczepionkami podskórnymi. Również wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją wnioskowanej szczepionki.* *W opinii Rady brak jest uzasadnienia dla ponoszenia wyższych kosztów stosowania immunoterapii podjęzykowej w stosunku do immunoterapii podskórnej.*
Rekomendacja nr 73/2015 z dnia 8 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	*Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu Oralair 100 IR & 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabl. podjęzykowe, 100 IR & 300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR +28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093, Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 509990779109 we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby".* *Uzasadnienie rekomendacji* *Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Oralair. Przedstawione dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność wnioskowanej technologii względem technologii alternatywnych dotychczas finansowanych ze środków publicznych, zaś wyniki analizy ekonomicznej wskazują na wysoki koszt jednostkowy zastosowania przedmiotowej terapii i objęcia leku refundacją.* *Na podstawie zebranych dowodów naukowych, Prezes Agencji stwierdza, że dotychczas stosowane refundowane leki do immunoterapii pozwalają w skuteczny i bezpieczny sposób przeciwdziałać chorobie i są dostępne w schemacie, który zapewnia racjonalne warunki monitorowania stanu zdrowia pacjenta. Kwalifikacja do leczenia na podstawie wyniku IgE oraz możliwość leczenia przez lekarzy pierwszego kontaktu mogą przyczynić się do zwiększenia zużycia produktu, co tym samym stanowić będzie znaczne obciążenie dla budżetu płatnika.* *Proponowane warunki refundacji wskazują na umożliwienie przeprowadzania immunoterapii u pacjenta w warunkach nieambulatoryjnych, co nie wyklucza możliwości przepisywania leku przez lekarza POZ na podstawie wyniku badań krwi i co może skutkować kwalifikacją do leczenia osób, które faktycznie mogą nie wymagać leczenia. Proponowana terapia ma stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego porównywalny względem alternatywnych technologii medycznych, ale konsekwencje finansowe finansowania terapii ze środków publicznych ze względu na proponowane wskazanie refundacyjne, tryb kwalifikacji do leczenia oraz koszty stosowania są wyższe niż w przypadku alternatywnych technologii medycznych.*
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 26/2011 z dnia 29 marca 2011 r.	*Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Oralair 100 IR & 300 IR, Oralair 300 IR" (wyciąg alergenów z pyłków traw), wskazanie: leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.* *Uzasadnienie*

[4] https://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=342

	Wnioskodawca nie wykazał, że skuteczność immunoterapii z zastosowaniem produktów leczniczych Oralair IR & 300 IR i Oralair 300 IR dorównuje skuteczności aktualnie finansowanych produktów, stosowanych w podskórnej immunoterapii swoistej (ITS). Ponadto, mając na uwadze nowy mechanizm działania, ryzyko związane z podawaniem wysokich dawek alergenów oraz stosowanie ocenianych produktów poza placówkami służby zdrowia, Rada uznaje za konieczne udokumentowanie długoterminowego bezpieczeństwa ocenianej terapii. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona przez wnioskodawcę nie umożliwia oceny bezpieczeństwa długoterminowego ani porównania bezpieczeństwa z podskórną ITS.

W podobnym wskazaniu („*leczenie modyfikujące nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznanym dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw*") w 2024 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją oceniany w AOTMiT był produkt leczniczy Grazax, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy, tymotki łąkowej (Phleum pratense), liofilizat podjęzykowy, 75 000 SQ-T, 30 szt, GTIN: 05909990072255 (BIP AOTMiT: 233/2024[5]). Zarówno Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (nr 37/2025 z dnia 2 kwietnia 2025 r.[6]), jak i Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 37/2025 z dnia 31 marca 2025 r.[7]) były negatywne, jako główne argumenty decyzji wskazano:

- *brak wyników badań wskazujących na przewagę stosowania ocenianego leku w stosunku do preparatu refundowanego podawanego podskórnie oraz innych preparatów do stosowania podjęzykowego;*
- *koszt terapii ocenianym lekiem znacznie przewyższa koszt terapii refundowanym komparatorem;*
- *refundacja leku doprowadzi do znacznego wzrostu wydatków dla płatnika publicznego.*

Od dnia 1 lipca 2025 r. Grazax podlega refundacji w ramach wykazu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym i jest dostępny za odpłatnością 30% we wskazaniu *Leczenie modyfikujące nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznanym dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych lub testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.*

Obecnie równoległe w Agencji procedowany jest także wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Staloral 300 stosowanego u chorych z alergią na pyłki roślin[8] w populacji dzieci od 5 r.ż. i młodzieży do 18 r.ż.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	• [redacted] (Oralair 100 IR & 300 IR, 31 tabl., GTIN: 05909990779093); • [redacted] (Oralair 300 IR, 30 tabl., GTIN: 05909990779109); • [redacted] (Oralair 300 IR, 90 tabl., GTIN: 05909990779130)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

[5] https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8823-233-2024-zlc

[6] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/233/REK/2025%2004%2002%20BP%20Rekomendacja%20nr%2037_2025%20Grazax_publikacja_REOPTR.pdf

[7] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/233/SRP/U_88_20250331_s_37_Grazax_w%20ref_zacz.pdf

[8] https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9029-77-2025-zlc

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted] • [redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt Oralair jest wskazany do leczenia alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i (lub) obecności swoistych IgE w surowicy przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae)[9]. Wnioskowane wskazanie mieści się w obrębie wskazania zarejestrowanego i jest zawężone do populacji w wieku od 5. do 65. roku życia, aczkolwiek, w ChPL Oralair w akapicie „Szczególne grupy pacjentów" zamieszczono następującą informację: „Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu immunoterapii z użyciem produktu ORALAIR u pacjentów w wieku powyżej 65 lat".

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

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

Dodatkowo, uwzględniając fakt, że wnioskowane wskazanie obejmuje populację poniżej 18. roku życia oraz to, że lek spełnia warunki umieszczenia w wykazie D1 (Leki przysługujące bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia), [redacted].

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Oralair zakładają finansowanie go w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji. Należy zauważyć, że w momencie składania przez wnioskodawcę uzupełnień analiz, opublikowane zostało już Obwieszczenie MZ obowiązujące od 1 lipca 2025 r., w którym wraz z wprowadzeniem do refundacji produktu leczniczego Grazax, stworzono nową grupę limitową 214.8 Alergeny pyłków roślin, produkty do stosowania doustnego.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Oralair [redacted] wynosi:

- [redacted] (Oralair 100 IR & 300 IR, 31 tabl., GTIN: 05909990779093 oraz Oralair 300 IR, 30 tabl., GTIN: 05909990779109) ;
- [redacted] (Oralair 300 IR, 90 tabl., GTIN: 05909990779130)

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

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

Wnioskodawca proponuje instrument dzielenia ryzyka w postaci:

3.2. Problem zdrowotny

Definicje i podział

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

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

1) Podział ze względu na czas trwania objawów:

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

2) Podział ze względu na nasilenie objawów

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

3) Podział ze względu na alergeny wywołujące objawy

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

4) Podział ze względu na postać:

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

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

Alergiczne zapalenie spojówek

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

Wyróżnia się zapalenie spojówek alergiczne:

- *ostre (łac. conjunctivitis allergica acuta, ang. acute allergic conjunctivitis – AAC) – ostra (objawy zwykle utrzymują się przez 24–48 h) reakcja nadwrażliwości spojówki po ekspozycji na alergen w dużym stężeniu (np. sierść zwierzęcia, pyłki roślin, lek lub jego konserwant)*
- *okresowe (łac. conjunctivitis allergica temporalis, ang. intermittent conjunctivitis – IAC), w przeszłości nazywane sezonowym – reakcja nadwrażliwości spojówki występująca sezonowo u osób uczulonych na pyłki roślin (np. traw, drzew lub chwastów)*
- *przetrwałe (łac. conjunctivitis allergica perennis, ang. perennial allergic conjunctivitis – PAC), w przeszłości nazywane całorocznym – przewlekła reakcja nadwrażliwości spojówki występująca przez cały rok u osób uczulonych na alergeny całoroczne (np. roztocze lub pleśnie)*
- *zawodowe (ang. occupational allergic conjunctivitis – OAC) – przebieg kliniczny jak PAC, objawy występują i ulegają zaostrzeniu po ekspozycji na alergen w miejscu pracy chorego.*

Rozpoznanie

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

niezbędne dla ustalenia rozpoznania ANN, natomiast jest konieczne do wdrożenia ewentualnej immunoterapii swoistej.

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

Etiologia

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

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

Epidemiologia

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

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

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

Objawy kliniczne, przebieg naturalny, powikłania

Alergiczny nieżyt nosa*: objawy ANN występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE. Połączenie się alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej jest przyczyną uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie od kilku do kilkudziesięciu minut pojawia się wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, kichanie, świąd, a nieco później zatkanie nosa (tzw. wczesna faza reakcji alergicznej). Uwalniane czynniki chemotaktyczne i cytokiny powodują również gromadzenie się m.in. eozynofilów, mastocytów i limfocytów w błonie śluzowej nosa (tzw. późna faza reakcji alergicznej – występuje po 6–12 h). W wyniku pobudzenia chemotaksji, rekrutacji, aktywacji, różnicowania i wydłużenia przeżycia komórek zapalnych dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego oraz swoistej i nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa.*

Alergiczne zapalenie spojówek: o*bjawy to przede wszystkim napady świądu i łzawienia oraz przekrwienie oczu. W badaniu przedmiotowym stwierdza się łagodny obrzęk spojówki gałkowej i powiekowej, wydzielinę*

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

Rokowanie

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

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

Źródło: na podstawie AWA Grazax OT.423.0.18.2024[11] (Szczeklik 2024: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.3.; https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.167.9.1; https://www.mlodzilekarzerodzinni.pl/wp-content/uploads/2020/01/WytyczneleczeniaANN-1.pdf)

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30.3, źródło: Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia (CeZ

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

Według danych CeZ w 2024 roku produkt leczniczy Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml, mieszanki alergoidów pyłku roślin, GTIN: 5909990975419, został zrefundowany w sumie u 61 443 pacjentów (dzieci i dorosłych). W przypadku pacjentów w wieku 5-17 lat: z odpłatnością ryczałtową u 27 177 osób, bezpłatnie u 54 osób, pełnopłatnie stosowany był u 992 osób. Łącznie zastosowany został u 28 223 dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat. W przypadku osób dorosłych powyżej 18 r.ż. został zrefundowany łącznie u 33 220 pacjentów: z odpłatnością ryczałtową u 32 314 osób, bezpłatnie u 152 osób, pełnopłatnie stosowany był u 754 osób.

Należy jednak zwrócić uwagę, że w przeciwieństwie do produktu leczniczego Oralair, Purethal to mieszanka blisko 40 alergoidów pyłków roślin, w tym tymotki łąkowej (Phleum pratense). Ponadto Purethal, jest refundowany w szerszym wskazaniu, niż wnioskowane wskazanie dla produktu Oralair (we wszystkich zarejestrowanych

[11] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/233/AWA/233_AWA_OT.423.0.18.2024_Grazax_BIP_REOPTR.pdf

wskazaniach, tj.: immunoterapia swoista (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym). Zatem stosowany jest w znacznie szerszej populacji niż produkt leczniczy Oralair.

Według szacunków eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii, wykonanych w oparciu o dane GUS i ECAAP 2016, szacunkowa liczba dzieci i młodzieży w wieku 5-18 lat uczulonych na pyłki traw może wynieść ok. 1,1 mln pacjentów. Dr hab. n. med. Irena Wojsyk-Banaszak (Kierownik Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej UM w Poznaniu) wskazała, że spośród chorych w wieku 6-18 lat na alergiczny nieżyt nosa, 140 tys. dzieci ma objawy i dodatnie wyniki testu z alergenem pyłków traw, zaznaczyła też, że w ciągu 10 lat (od 2008 do 2018) liczba chorych na ANN wzrosła z 28,9% do 46%, a liczba nowych zachorowań wynosi rocznie około 11-12 tys. pacjentów. Prof. dr hab. med. Ewa Czarnobilska (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii) z kolei szacuje, że po objęciu refundacją Oralair byłby stosowany u ok. 40 % dzieci z ANN wywołanym przez alergie na pyłek traw i zakwalifikowanych do terapii alergenowo-swoistej. natomiast dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak określiła, że będzie to ok. 3 000 dzieci.

W przypadku dorosłych w wieku 18-65 lat, według prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk uczulonych na pyłki traw jest ok. 660 tys. pacjentów. Dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak wskazała w oparciu o dane GUS i ECAAP 2016, że u około 800 000-1 350 000 osób dorosłych występują objawy + dodatnie wyniki testu z alergenem pyłków traw wiechlinowatych, a liczba nowych zachorowań wynosi ok. 13 000-23 000 osób rocznie. Zgodnie z opinią prof. dr hab. med. Ewy Czarnobilskiej, po objęciu refundacją Oralair byłby stosowany u ok. 15-20% dorosłych z ANN wywołanym przez alergię na pyłek traw i zakwalifikowanych do terapii alergenowo-swoistej. Dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak oszacowała z kolei, że około 20 tys. osób dorosłych będzie stosować Oralair po objęciu refundacją (mniej na początku refundacji, bo pacjenci, którzy rozpoczęli immunoterapię nie będą zmieniać stosowanego preparatu). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak Kierownik Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej UM w Poznaniu
Dzieci i młodzież od 5 do 18 lat z alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae)	Obecna liczba chorych w Polsce	*Liczba ludności w wieku 5-18 lat wg aktualnych danych GUS wynosi 5 234 112. Na podstawie wyników ECAAP z 2016 roku odsetek uczulonych na pyłki traw wynosi 21 % (Majkowska-Wojciechowska, 2016,Alergia, Astma i Immunologia) to jest ok.1.1 mln pacjentów.*	*W badaniu ECAP częstość występowania objawów ANN 23,6% u dzieci w wieku 6-10 lat, 24,6% u młodzieży w wieku 13-14 lat. Średnia częstość występowania w całej populacji badanej 22,54% (Samoliński).* *W badaniu ECAP 21% badanych miało dodatnie wyniki testów skórnych z alergenem pyłków traw w tym 16% osób zgłaszało objawy w sezonie ich pylenia (uczulenie istotne klinicznie) (Majkowska-Wojciechowska)*	*23,61-24,6% populacji w wieku 6-18 lat choruje na alergiczny nieżyt nosa, z czego 9,7% uczulonych jest na pyłki traw spowodowany pyłkami jednej z traw wiechlinowatych (Pooideae) (objawy + dodatnie wyniki testu); wg rocznika GUS w 2024 roku w Polsce żyło 5 972 549 dzieci w wieku 5-19 lat, co oznacza około 140 tys. dzieci.*
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	*Nie posiadam takich danych.*	*Brak danych.*	*W ciągu 10 lat (od 2008 do 2018) liczba chorych na ANN wzrosła z 28,9% do 46% - o 17%. W 2024 roku urodziło się 246 337 dzieci. Można zatem szacować, że co roku ANN spowodowany pyłkami jednej z traw wiechlinowatych (Pooideae) liczba nowych zachorowań będzie wynosić około 11-12 tys.*

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak Kierownik Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej UM w Poznaniu
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	*Dane sprzedażowe wskazują, że podane na początku formularza leki stanowią łącznie 8,9% rynku (2024) we wszystkich grupach wiekowych. Należy mieć też na uwadze, że niektórzy pacjenci otrzymują preparaty złożone (np. z alergenów traw i zbóż lub z bylicą, co dodatkowo utrudnia statystykę tej problematyki. Odsetek przyjmujących będzie uzależniony od liczby dostępnych szczepionek dedykowanych temu wskazaniu i potencjalnej ich refundacji.*	*W ocenie własnej można przyjąć, że ok. 20% pacjentów z ANN z powodu uczulenia na pyłek traw jest kwalifikowana do immunoterapii alergenowo-swoistej (AIT).* *Ze względu na warunki kosztowe (refundowana terapia podskórna) immunoterapii alergenowo-swoistej 60-70 % wszystkich pacjentów odczulanych jest metodą podskórną.* *Po objęciu refundacją Oralair byłby stosowany u ok. 40 % dzieci z ANN wywołanym przez alergie na pyłek traw i zakwalifikowanej do terapii alergenowo-swoistej.* *Wyższy odsetek u dzieci w porównaniu do dorosłych wynika z lęku dzieci przed iniekcją.*	*Około 20% jest kwalifikowanych do immunoterapii, z czego 20-30% do SLIT; przy założeniu, że połowa skorzysta z opiniowanej technologii medycznej to około 3 000 dzieci.*
Dorośli >18 do 65 lat z alergicznym nieżytem nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae)	Obecna liczba chorych w Polsce	*Liczba ludności w wieku 18-65 lat wynosi 22 843 504, w tym alergiczny nieżyt nosa to grupa ok. 20% (ok.4.4 mln pacjentów). W grupie pacjentów z ANN ok. 15% jest uczulonych na pyłki traw (ok. 660 tys. pacjentów).*	*W badaniu ECAP częstość występowania objawów ANN - 21% u dorosłych. Średnia częstość występowania w całej populacji badanej 22,54% (Samoliński).* *W badaniu ECAP 21% badanych miało dodatnie wyniki testów skórnych z alergenem pyłków traw w tym 16% osób zgłaszało objawy w sezonie ich pylenia (uczulenie istotne klinicznie) (Majkowska-Wojciechowska)*	*Częstość alergicznego nieżytu nosa u dorosłych w krajach europejskich waha się od 17-28,5%. Odsetek alergizacji na pyłki jednej z traw wiechlinowatych (Pooideae) (objawy + dodatnie wyniki testu) wynosi 21,3%; wg rocznika GUS w 2024 roku w Polsce żyło 22 282 234 osób od 20 do 64 roku życia, co oznacza około 800 000-1 350 000 osób.*
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	*Nie posiadam takich danych.*	*Brak danych*	*Korzystając z powyższego przelicznika – wzrost o 17% przez 10 lat, przy założeniu stabilnej sytuacji demograficznej, co oznacza 13 000-23 000 osób rocznie.*
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	*Dane sprzedażowe wskazują, że podane na początku formularza leki stanowią łącznie 8,9% rynku (2024) we wszystkich grupach wiekowych. Należy mieć też na uwadze, że niektórzy pacjenci otrzymują preparaty złożone (np. z alergenów traw i zbóż lub z bylicą, co dodatkowo utrudnia statystykę tej problematyki.* *Odsetek przyjmujących będzie uzależniony od liczby dostępnych szczepionek dedykowanych temu wskazaniu i potencjalnej ich refundacji.*	*Po objęciu refundacją Oralair byłby stosowany u ok. 15-20% dorosłych z ANN wywołanym przez alergię na pyłek traw i zakwalifikowanych do terapii alergenowo-swoistej.*	*Około 20% jest kwalifikowanych do immunoterapii, z czego 20-30% do SLIT; przy założeniu, że połowa skorzysta z opiniowanej technologii medycznej to około 20 tys. osób, mniej na początku refundacji, bo pacjenci, którzy rozpoczęli immunoterapię nie będą zmieniać stosowanego preparatu.*

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Odnaleziono 11 dokumentów wytycznych dotyczących leczenia alergicznego nieżytu nosa lub zapalenia spojówek: ogólnoświatowe: AAO-HNSF 2024, ICAR-Allergic Rhinitis 2023, ARIA-EAACI 2021, EUFOREA 2021, ARIA 2019 (i protokoły aktualizacji zaleceń ARIA 2024-2025), polskie: Stanowisko polskich ekspertów 2024, PTA PTChP PTMR 2023, ARIA-Polska 2019, amerykańskie: AAO 2023, AAAAI i ACAAI 2020 i niemieckie DGAKI 2022.

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

Immunoterapia alergenowa jest skuteczną metodą leczenia alergii wziewnych u dzieci powyżej 5. roku życia, zwłaszcza w przypadku alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek. U pacjentów z astmą poprawia kontrolę choroby i zmniejsza potrzebę stosowania leków doraźnych, a immunoterapia podskórna wydaje się wykazywać największą skuteczność, podczas gdy dane na temat immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne (PTA, PTChP, PTMR 2023). Natomiast wg wytycznych ICAR-AR 2023 zalecana jest immunoterapia alergenowa, zarówno SCIT jak i SLIT.

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

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

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

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

Powyższe wytyczne odnoszą się ogólnie do stosowania immunoterapii alergenowej (AIT) u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i nie odnoszą się bezpośrednio do konkretnego produktu.

Większość wytycznych nie odnosi się również szczegółowo do alergii na trawy a jedynie do zasad ogólnych dotyczących kwalifikacji do AIT, skuteczności leczenia oraz potencjalnego działania prewencyjnego wobec rozwoju astmy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Stanowisko polskich ekspertów 2024 (Polska)	Stanowisko polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT): wskazania i opieka nad pacjentami – stan obecny i perspektywy. Stanowisko opracowane bez wyodrębniania wieku pacjentów. *1. Leczenie alergii opiera się na a) eliminacji/zmniejszeniu ekspozycji na alergen, b) leczeniu farmakologicznym lub biologicznym oraz c) immunoterapii alergenowej.* *2. Główną zaletą unikania ekspozycji na alergen jest eliminacja narażenia na czynnik odpowiedzialny za objawy choroby, ale najistotniejszym ograniczeniem tej metody jest brak możliwości całkowitego wyeliminowania narażenia.* *3. Główną zaletą farmakoterapii oraz leczenia biologicznego jest wysoka skuteczność przy znikomych skutkach ubocznych, ale ograniczeniem tej metody jest zanikanie efektu terapeutycznego po zaprzestaniu leczenia.* *4. Główną zaletą immunoterapii alergenowej jest skuteczność, tj. zmniejszenie nasilenia objawów, jak i redukcja intensywności leczenia farmakologicznego, możliwa już w ciągu kilku tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia, oraz utrzymywanie się efektu terapeutycznego przez okres co najmniej kilku lat lub całkowite wyleczenie po pełnym programie immunoterapii.* *5. Unikalną właściwością immunoterapii jest jej działanie profilaktyczne, polegające na zahamowaniu poszerzania się spektrum uczuleń na kolejne alergeny oraz zapobieganiu występowania astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.* *6. Immunoterapia jest jedyną metodą zapobiegającą ciężkim reakcjom alergicznym u pacjentów z alergią na jad owadów, zwłaszcza z grup podwyższonego ryzyka.* *7. Podstawową rolę w kwalifikacji do AIT odgrywa pełne badanie lekarskie.* *8. W procesie dokumentowania uczulenia na alergen odpowiedzialny za objawy alergii kluczowe są testy z ekstraktem alergenowym: testy skórne i/lub testy serologiczne.* *9. Testy oceniające uczulenie na poszczególne komponenty alergenowe mogą pomóc w kwalifikacji do AIT u pacjentów z polialergią i reakcjami krzyżowymi.* *10. Dzięki testom molekularnym można ocenić możliwości odczulania i prawdopodobieństwo sukcesu AIT u danego pacjenta.* *11. Nie ma konieczności wykonywania testów molekularnych u pacjentów z jednoznacznym uczuleniem stwierdzonym na podstawie badania i testów z ekstraktami.* *12. Wybór rodzaju testu molekularnego zależy od analizy klinicznej oraz jego składu i jakości.* *13. Lekarze POZ są dość dobrze przygotowani do rozpoznania i leczenia ANN, lecz potrzeba nieustannych działań edukacyjnych i budowania współpracy z alergologami w zakresie AIT.* *14. Nie zaleca się, aby lekarz POZ samodzielnie kwalifikował do AIT.* *15. Wypracowanie standardów współpracy między lekarzem POZ a alergologiem poprawi diagnostykę, leczenie oraz skuteczność i komfort terapii.* *16. Współpraca pozwoli na zmniejszenie zapotrzebowania na leki objawowe, zmniejszenie chorobowości i odciążenie systemu opieki zdrowotnej.* *17. W przyszłości możliwe będzie wykorzystanie technologii cyfrowej w spersonalizowanym leczeniu pacjentów AIT.*
PTA/PTChP/ PTMR 2023 (Polska)	Wytyczne kliniczne: Standardy rozpoznawania i leczenia astmy: *Immunoterapia swoista, prowadzona pod kontrolą alergologa, powinna być stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową. Może być stosowana u pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną. Zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. Pozwala także na zmniejszenie dawek leków kontrolujących chorobę.* *Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę.* *Wydaje się, że największą skuteczność ma immunoterapia podskórna. Dane dotyczące **immunoterapii podjęzykowej** są mniej pewne.* Rekomendacje powstały zgodnie z procedurą Delphi. Eksperci i autorzy rekomendacji odnieśli się do każdego z punktów rekomendacji wg GRADE.
ARIA 2019 (Polska)[12]	ARIA 2019 – zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa. W wytycznych wyodrębniono populację dzieci. *Immunoterapia alergenowa (AIT) to sprawdzona metoda leczenia ANN i astmy. Może być podawana drogą podjęzykową (**SLIT**) lub podskórną (SCIT). Skuteczność tej metody, wykazana w badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby losowej (DB-PC-RCT), została potwierdzona w badaniach, w których wykorzystano bazy danych dotyczących recept, i znajduje odzwierciedlenie w rzeczywistej*

[12] Cytaty pochodzą z pracy: Samoliński B., et al. ARIA 2019 – zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa – Polska. Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2019; 6, 4: 111–126. doi: https://doi.org/10.5114/pja.2019.91214. Są to polskie wytyczne opracowane w oparciu o wytyczne ogólnoświatowe: Bachert C. et al. 2019 ARIA Care pathways for allergic rhinitis.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	praktyce klinicznej. W większości krajów AIT jest droższa niż inne metody leczenia ANN lub astmy, dlatego powinna być rozważana w ramach koncepcji leczenia stratyfikacyjnego. *[…] AIT rekomenduje się jako metodę równoważną i równoległą do farmakoterapii. W wytycznych ARIA immunoterapia alergenowa została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii.* *Stosowane alergeny* • *Odpowiedni wyciąg alergenowy – decyzja o zleceniu AIT powinna zostać podjęta na podstawie obecności objawów podczas kontaktu z alergenem, stwierdzenia uczulenia na dany alergen oraz dostępności dobrej jakości ekstraktów alergenowych, w miarę możliwości standaryzowanych.* • *Ekstrapolacja na produkty nieprzebadane – skuteczność i bezpieczeństwo preparatów stosowanych w AIT wymaga potwierdzenia zgodnie z wymogami regulacyjnymi. Ekstraktów alergenowych nie można uznawać za leki generyczne. W Unii Europejskiej skuteczność każdego produktu alergenowego (pojedynczego lub mieszaniny) musi zostać wykazana odrębnie, z zastrzeżeniem wyjątków określonych przez Europejską Agencję Leków (EMA) lub Paul Ehrlich Institute (PEI). Wyjątki te dotyczą homologicznych grup definiujących alergeny o znaczącej klinicznej reaktywności krzyżowej.* • *Mieszanie wyciągów alergenowych – nie ma dowodów na to, że mieszanie różnych alergenów przynosi taki sam efekt jak odrębne podawanie poszczególnych alergenów (…).* • *Produkty dla wskazanych pacjentów (NPP) – w wielu krajach w celu indywidualizacji leczenia stosuje się tzw. produkty dla wskazanych pacjentów. Procedura ta wymaga jednak odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność oraz danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. NPP są wprowadzane do obrotu jako odstępstwo od przepisów prawa Unii Europejskiej w sprawie ekstraktów alergenowych .* • *Pacjenci uczuleni na wiele alergenów – pacjenci są często uczuleni (w mechanizmie IgE-zależnym) na wiele alergenów (tzw. uczulenie wieloważne), ale nie wszystkie z tych uczuleń mogą mieć znaczenie kliniczne. Dlatego istotne jest stosowanie w AIT alergenów wywołujących objawy alergiczne, a nie jedynie uczulenia nieistotne klinicznie. Pojedyncze ekstrakty alergenowe są skuteczne u pacjentów z alergią wieloważną.* *Stratyfikacja pacjentów z alergią przy kwalifikacji do AIT:* *1. Dokładna diagnoza oparta na wywiadzie, punktowych testach skórnych lub obecności swoistych przeciwciał w klasie IgE w surowicy oraz w razie potrzeby na komponentach diagnozie in vitro. W rzadkich przypadkach mogą być potrzebne próby prowokacyjne* *2. Potwierdzone wskazania – alergiczny nieżyt nosa i spojówek i/lub astma* *3. Objawy alergiczne wywołane przede wszystkim kontaktem z alergenem* *4. Stratyfikacja pacjentów – słaba kontrola objawów pomimo odpowiedniej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi, przy przestrzeganiu planu leczenia w sezonie alergicznym i/lub zmiana naturalnej historii choroby alergicznej. Technologia mobilna może mieć kluczowe znaczenie dla stratyfikacji pacjentów (biomarker mHealth)* *5. Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu AIT za pomocą odpowiednich badań* *6. Wspólne podejmowanie decyzji – punkt widzenia pacjenta (i opiekuna) stanowi istotny element* *W niektórych przypadkach AIT może być zalecana pacjentom, u których ANN jest kontrolowany za pomocą farmakoterapii, np. tym, u których może wystąpić astma indukowana przez czynniki środowiskowe. Immunoterapię alergenową należy rozważyć nawet przy umiarkowanej postaci ANN (…)* *Immunoterapia alergenowa u **dzieci** jest skuteczna, jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii. (…). Immunoterapię alergenową można zatem zastosować u **dzieci** z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN, która nie jest kontrolowana za pomocą farmakoterapii. U takich **dzieci** bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, chociaż konieczne są dalsze badania w tym zakresie.*
GINA 2024 (Świat)	Wytyczne Global Strategy for Asthma Management and Prevention w zakresie postępowania u pacjentów astmatycznych z alergią: *Przed wprowadzeniem specyficznej terapii immunogenowej SCIT u dorosłych lub dzieci z astmą, należy uwzględnić potencjalne korzyści w porównaniu z leczeniem farmakologicznym i unikaniem alergenów, a także ważyć je wobec ryzyka działań niepożądanych oraz niedogodności i kosztów związanych z długotrwałym przebiegiem terapii (zwykle trwającym od 3 do 5 lat), w tym koniecznością co najmniej 30-minutowego monitorowania po każdym wstrzyknięciu (dowód D).* ***Immunoterapia podskórna:*** *1.* Jeśli immunoterapia alergenowa jest rozważana dla pacjentów z ciężką astmą, należy dokładnie zidentyfikować potencjalne korzyści i ryzyko oraz omówić je w ramach procesu podejmowania wspólnej decyzji. Aby zminimalizować ryzyko poważnych reakcji, SCIT nie powinno być rozpoczynane, dopóki nie zostanie osiągnięta dobra kontrola astmy (kontrola objawów i czynników ryzyka zaostrzeń). 2. SCIT powinno być dostosowane do indywidualnego wzorca uczulenia alergicznego pacjenta. Z uwagi na złożoność przygotowania ekstraktów SCIT i ryzyko poważnych działań niepożądanych, przepisywanie i podawanie SCIT powinno być ograniczone do praktyków specjalnie przeszkolonych i doświadczonych w testowaniu alergicznym oraz formułowaniu i podawaniu SCIT. Iniekcje powinny być podawane tylko w placówkach medycznych, które mają możliwość oraz personel wykwalifikowany w zarządzaniu poważnymi reakcjami alergicznymi/anafilaksją. SCIT należy podawać tylko przy użyciu wysokiej jakości ekstraktów, a tam, gdzie to możliwe, powinny być stosowane standaryzowane ekstrakty.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	3. Specjaliści, którzy oferują SCIT, muszą ustalić skuteczne protokoły bezpieczeństwa. Ryzyko poważnych działań niepożądanych jest znacznie zmniejszone przez systemy zapewniające odpowiednią kontrolę po wstrzyknięciach, w tym szkolenie personelu gabinetu w zakresie monitorowania czasu po iniekcjach i monitorowania procesu wypisywania pacjenta. **Immunoterapia podjęzykowa** 1. Jak w przypadku każdej terapii, potencjalne korzyści z SLIT dla poszczególnych pacjentów powinny obejmować podejmowanie wspólnej decyzji i być rozważone w kontekście ryzyka działań niepożądanych oraz kosztów dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej. Poziom dowodów: A – Randomizowane badania kontrolowane (RCT), przeglądy systematyczne, dowody obserwacyjne. B – Randomizowane badania kontrolowane (RCT) i przeglądy systematyczne. C – Badania nierandomizowane lub badania obserwacyjne D – Konsensus panelu: Oparty jest na doświadczeniu klinicznym lub wiedzy, która nie spełnia powyższych kryteriów.

ICAR-AR 2023 (Świat)	Międzynarodowy konsensus dotyczący alergicznego nieżytu nosa.
	Nie wyodrębniono populacji dziecięcej.
	1. Konwencjonalna immunoterapia podskórna (SCIT):
	• Zbiorcza ocena jakości dowodów: A (Poziom 1: 2 badania, poziom 2: 46 badań, poziom 3: 29 badań)
	• Korzyści: SCIT zmniejsza nasilenie objawów oraz zapotrzebowanie na leki – wykazano to w wielu badaniach wysokiej jakości.
	• Ryzyko: SCIT wiąże się z częstymi reakcjami miejscowymi oraz rzadkimi reakcjami ogólnoustrojowymi, które mogą być ciężkie lub potencjalnie śmiertelne, jeśli nie zostaną odpowiednio opanowane. Ryzyko to należy omówić z pacjentem przed rozpoczęciem leczenia.
	• Ocena korzyści względem ryzyka: Dla pacjentów z objawami utrzymującymi się przez kilka tygodni w roku, którzy nie uzyskują wystarczającej ulgi dzięki leczeniu objawowemu lub wolą terapię immunomodulacyjną – korzyści z SCIT przewyższają ryzyko. Szczególnie należy uwzględnić możliwość wtórnych efektów modyfikujących przebieg choroby, zwłaszcza u **dzieci** i młodzieży.
	• Oceny wartościujące: Konieczne jest podejście uwzględniające preferencje pacjenta. Leki objawowe wiążą się z mniejszym ryzykiem i obciążeniem, ale mają również niższy potencjał korzyści, nie zapewniając modyfikacji przebiegu choroby. Czasochłonność SCIT może być barierą dla części pacjentów. Siła dowodów oraz relacja korzyści do kosztów przemawiają za refundacją SCIT.
	• Poziom zaleceń:
	  ○ Silna rekomendacja dla SCIT jako opcji uwzględniającej preferencje pacjenta w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (AR).
	  ○ Silna rekomendacja dla SCIT w porównaniu do braku leczenia ANN.
	  ○ Opcja: SCIT zamiast **SLIT** w leczeniu ANN.
	• Interwencja: SCIT jest odpowiednią opcją terapeutyczną dla pacjentów, u których leczenie objawowe nie przynosi ulgi, którzy wolą terapię immunomodulacyjną, wymagają leczenia przez wiele tygodni w roku lub chcą skorzystać z potencjalnych efektów modyfikujących przebieg choroby.
	2. Immunoterapia podjęzykowa (SLIT):
	• Zbiorcza ocena jakości dowodów: A (Poziom 1: 17 badań, poziom 2: 12 badań, poziom 4: 1 badanie). Ze względu na heterogeniczność raportów z badań nad **SLIT**, trudno jest jednoznacznie oddzielić dane ogólne od danych dotyczących **SLIT** w postaci roztworów wodnych i tabletek.
	• Korzyści: **SLIT** poprawia wyniki oceny objawów u pacjentów, nawet gdy stosowana jest jako terapia uzupełniająca do leków ratunkowych. Zmniejsza zapotrzebowanie na leki. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez co najmniej 2 lata po zakończeniu 3-letniego cyklu leczenia. U pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (AR) istnieją pewne dowody na to, że **SLIT** zmniejsza częstość występowania astmy oraz rozwój nowych uczuleń do 2 lat po zakończeniu terapii. Korzyści są na ogół większe niż w przypadku farmakoterapii pojedynczym lekiem, choć mogą być mniejsze niż w przypadku SCIT (dowody niskiej jakości).
	• Ryzyko: Minimalne – bardzo częste, ale łagodne działania niepożądane o charakterze miejscowym; bardzo rzadko występują ogólnoustrojowe działania niepożądane. **SLIT** wydaje się bezpieczniejsza niż SCIT.
	• Ocena korzyści względem ryzyka: Korzyść w porównaniu z placebo jest niewielka, ale rzeczywista i występuje dodatkowo względem poprawy osiąganej dzięki lekom. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez co najmniej 2 lata po zakończeniu leczenia. Ryzyko działań niepożądanych jest minimalne w przypadku **SLIT**, większe w przypadku SCIT.
	• Oceny wartościujące: **SLIT** poprawia objawy u pacjentów przy niskim ryzyku działań niepożądanych.
	• Poziom zaleceń: Silna rekomendacja stosowania tabletek **SLIT** z pyłkiem traw, ambrozji, **roztoczy kurzu** domowego (HDM) oraz roztworu wodnego z pyłkiem drzew (…)
	• Interwencja: Zaleca się stosowanie **SLIT** (tabletki lub roztwory wodne) u **dzieci** i dorosłych z sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa, którzy chcą zmniejszyć swoje objawy i zużycie leków, a także ewentualnie zmniejszyć ryzyko rozwoju astmy lub nowych alergii.
	2a. Tabletki do immunoterapii podjęzykowej:

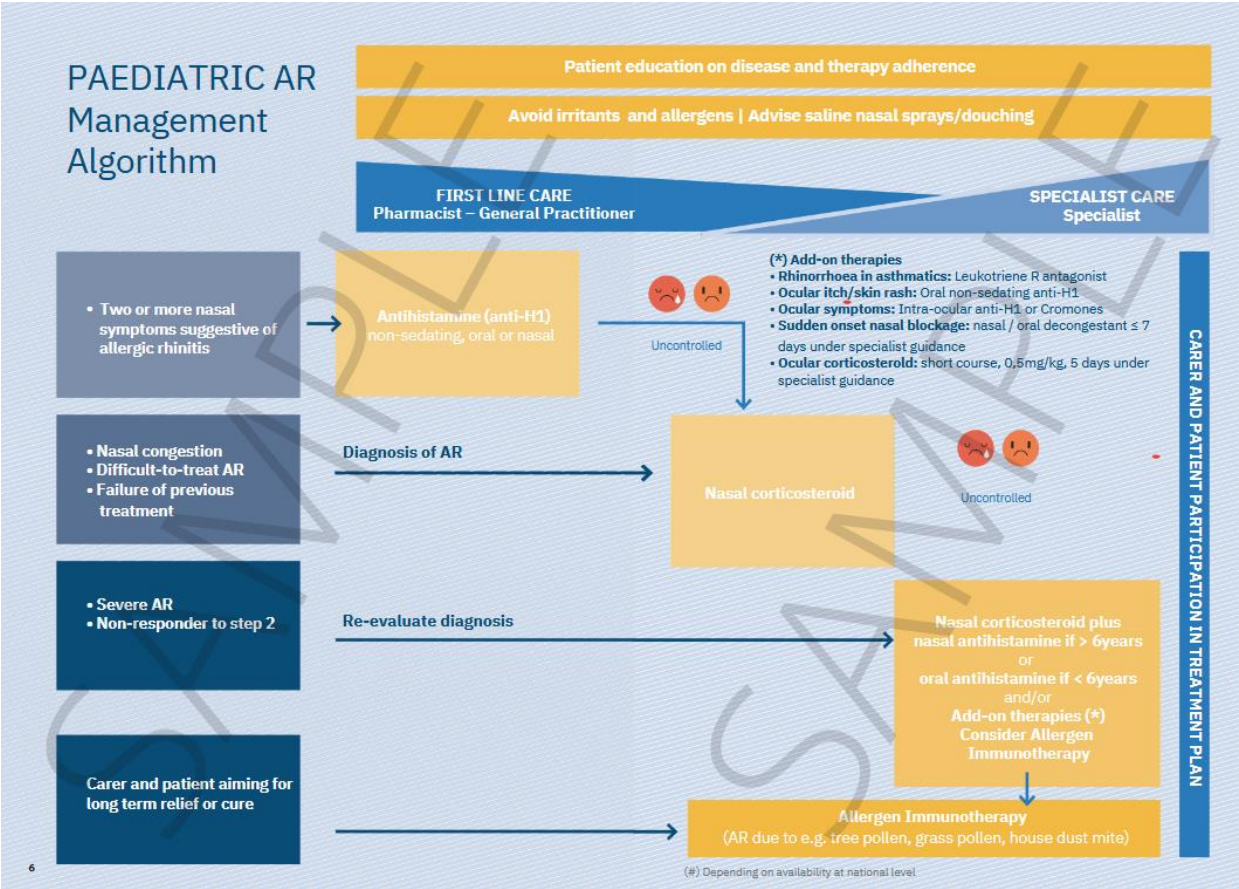
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Zbiorcza ocena jakości dowodów: A (Poziom 1: 11 badań, poziom 2: 4 badania) • Korzyści: Poprawa objawów, zmniejszenie stosowania leków ratunkowych, poprawa jakości życia. • Ryzyko: Reakcje miejscowe w miejscu podania (jama ustna), niskie ryzyko anafilaksji. • Ocena korzyści względem ryzyka: Korzyści przewyższają ryzyko. • Oceny wartościujące: Przydatne dla pacjentów z ciężkimi lub opornymi objawami alergicznego nieżytu nosa. • Poziom zaleceń: Silna rekomendacja. • Interwencja: Zaleca się stosowanie tabletek **SLIT** u pacjentów z ciężkimi lub opornymi objawami AR. Ze względu na rzadkie, ale poważne ryzyko anafilaksji, w oznakowaniu FDA dla zatwierdzonych tabletek zaleca się posiadanie automatycznego wstrzykiwacza adrenaliny. **2b. Wodne roztwory do immunoterapii podjęzykowej:** • Zbiorcza ocena jakości dowodów: B (Poziom 1: 7 badań, poziom 2: 5 badań, poziom 4: 1 badanie) • Korzyści: Poprawa wyników oceny objawów oraz zmniejszenie stosowania leków ratunkowych. Istnieją przesłanki, że korzyść może być mniejsza niż w przypadku tabletek **SLIT**, ale brak standaryzowanego dawkowania w wielu badaniach uniemożliwia jednoznaczne porównania. • *Ryzyko: Częste łagodne do umiarkowanych działania niepożądane o charakterze miejscowym. Bardzo rzadkie przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Brak doniesień o reakcjach zagrażających życiu.* • *Ocena korzyści względem ryzyka: Zauważalna poprawa objawów u pacjentów przy minimalnym ryzyku.* • *Oceny wartościujące: Wodne **SLIT** poprawia objawy oraz ogranicza stosowanie leków ratunkowych przy minimalnym ryzyku poważnych działań niepożądanych, ale częstych łagodnych objawach miejscowych. Terapia z użyciem pojedynczego alergenu została szeroko przebadana. Terapia wieloalergenowa wymaga dalszych badań.* • *Poziom zaleceń: Rekomendacja.* • *Interwencja: Zaleca się stosowanie wodnego **SLIT** w dużych dawkach u pacjentów chcących zmniejszyć objawy oraz stosowanie leków ratunkowych.* Rekomendacje opracowano na podstawie metodologii EBRR (Evidence-Based Review with Recommendation). <u>Siła zaleceń:</u> • Silna rekomendacja – wysoka jakość dowodów i jednoznaczna przewaga korzyści nad ryzykiem. • Rekomendacja–umiarkowana jakość dowodów i przewaga korzyści, ale z większą niepewnością. • Opcja –dowody są ograniczone lub wyniki równoważą się, więc decyzja powinna być dostosowana do indywidualnych preferencji pacjenta. Rekomendacja przeciw –szkody przewyższają korzyści lub brak jest wystarczających danych potwierdzających skuteczność.
AAO 2023 (USA)	<u>Sezonowe / całoroczne alergiczne zapalenie spojówek</u> <u>W wytycznych nie wyodrębniono populacji dzieci</u> • Konsultacja z alergologiem lub dermatologiem może być pomocna u pacjentów, u których choroba nie jest wystarczająco kontrolowana za pomocą leków miejscowych i doustnych leków przeciwhistaminowych. • Immunoterapia swoista alergenowa, polegająca na podawaniu stopniowo zwiększanych dawek alergenu drogą podskórną lub podjęzykową w celu uzyskania hipoalergizacji, jest skuteczna (I+, umiarkowana jakość dowodów, silna rekomendacja), ale jej stosowanie może być ograniczone przez koszty, konieczność długotrwałego zaangażowania pacjenta oraz ryzyko wystąpienia anafilaksji (I-, umiarkowana jakość dowodów, rekomendacja uznaniowa). • Immunoterapia swoista alergenowa przynosi korzyści w redukcji objawów alergicznego zapalenia spojówek, szczególnie u dzieci. Zarówno podskórna, jak i podjęzykowa immunoterapia wykazały skuteczność w zmniejszaniu nasilenia objawów oraz zapotrzebowania na leki u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek. (I-, umiarkowana jakość dowodów, silna rekomendacja) Wytycze opracowane wg SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) oraz GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). <u>Siła rekomendacji</u>: Strong (silna), Discretionary (warunkowa/uznaniowa) <u>Jakość dowodów</u>: **I++** – Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu, **I+** – Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy RCT lub RCT o niskim ryzyku błędu, **I-** – Metaanalizy, przeglądy RCT lub RCT o wysokim ryzyku błędu, **II++** – Wysokiej jakości przeglądy badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych; bardzo niskie ryzyko błędu i silne prawdopodobieństwo związku przyczynowego, **II+** – Dobrze przeprowadzone badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; umiarkowane prawdopodobieństwo związku przyczynowego, **II-** – Badania o wysokim ryzyku błędu, w których związek przyczynowy jest wątpliwy, **III** – Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków)
DGAKI 2022 (Niemcy)	<u>Wytyczne dotyczące immunoterapii alergenowej w chorobach alergicznych zależnych od IgE:</u> • W przypadku sezonowego alergicznego nieżytu nosa wywołanego alergią na **pyłki traw**, immunoterapia alergenowa (AIT), jeśli jest wskazana, powinna być przeprowadzana u dorosłych oraz dzieci/młodzieży tylko przy użyciu produktów o udokumentowanej skuteczności. W przypadku dobrze lub częściowo kontrolowanej sezonowej astmy oskrzelowej spowodowanej alergią na pyłki traw, AIT powinna być stosowana u dorosłych oraz dzieci/młodzieży, gdy jest to wskazane (silna zgoda, 100% porozumienia).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• W przypadku sezonowego alergicznego nieżytu nosa (ARC) na pyłki drzew z **rodziny brzozowatych** (Betulaceae), immunoterapia alergenowa (AIT) powinna być prowadzona u dorosłych, jeśli są ku temu wskazania, z użyciem preparatów o udowodnionej skuteczności. AIT z zastosowaniem pyłków drzew może być rozważana u dzieci i młodzieży. W przypadku dobrze lub częściowo kontrolowanej astmy sezonowej spowodowanej alergią na Betulaceae, AIT może być rozważana zarówno u dorosłych, jak i u dzieci/młodzieży. (konsensus, zgodność 89%) • Przy ustalaniu wskazań do rozpoczęcia AIT (terapii immunologicznej alergenowej) należy sprawdzić określone warunki wstępne oraz zastosować algorytm kliniczny. Należy również uwzględnić kryteria oceny indywidualnej przydatności pacjenta do AIT, a pacjent powinien być zaangażowany w proces podejmowania decyzji dotyczących opieki skoncentrowanej na pacjencie poprzez szczegółowe informacje i działania edukacyjne. (silna zgoda, 100% porozumienie) • Alergenów sezonowych i całorocznych nie należy nigdy łączyć w jednym ekstrakcie. Ponadto nie należy łączyć alergenów roztoczy z alergenami zwierząt, roztoczy z pleśnią ani pyłków z pleśnią ze względu na ryzyko enzymatycznej degradacji.(silna zgodność, 100%) • Należy przestrzegać Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotki dołączonej do preparatu SCIT. • W trakcie stosowania SCIT należy unikać czynników zwiększających ryzyko reakcji alergicznych (np. wysiłek fizyczny, sauna, spożycie alkoholu) na krótko przed oraz przez resztę dnia po podaniu iniekcji. Odstęp między iniekcją SCIT a planowanym szczepieniem powinien wynosić co najmniej 1 tydzień. Zaleca się zatem wykonywanie szczepień w fazie podtrzymującej SCIT. Szczepienia nagłe (np. tężec po urazie) można rozważyć w dowolnym momencie. W takim przypadku SCIT kontynuuje się zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL i ulotce.(silna zgodność, 100%) • Zarówno SCIT, jak i SLIT powinny być stosowane wyłącznie z preparatami, dla których istnieją wystarczające dowody bezpieczeństwa i skuteczności pochodzące z badań klinicznych. Wyjątki dotyczą rzadkich alergenów (nieobjętych niemieckim rozporządzeniem o alergenach terapeutycznych), dla których nie można przeprowadzić odpowiednio dużych badań z powodu braku wystarczającej liczby pacjentów. (silna zgodność, 100%) • Ponieważ SLIT jest prowadzona w warunkach domowych i bez bezpośredniego nadzoru medycznego, pacjent powinien zostać bardzo dokładnie i kompleksowo poinformowany o prawidłowym stosowaniu, możliwych działaniach niepożądanych, sposobach ich postępowania oraz czynnikach ryzyka.(silna zgodność, 100%) • Do przeprowadzania immunoterapii alergenowej (AIT) oraz leczenia ewentualnych działań niepożądanych należy zapewnić kompleksowe szkolenie personelu, stosowanie odpowiednich standardów bezpieczeństwa oraz szybkie wdrażanie niezbędnych środków ratunkowych, w tym wczesne podanie epinefryny domięśniowo.(silna zgodność, 100%) • Wytyczne opracowane według standardów wytycznych typu S2k, zgodnie z ustandaryzowaną procedurą niemieckiej „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)". Dokument powstał na podstawie konsensusu ekspertów. 100% aprobaty świadczy o wysokim poziomie porozumienia i zaufania do proponowanych zaleceń. Wytyczne opracowane według standardów wytycznych typu S2k, zgodnie z ustandaryzowaną procedurą niemieckiej „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)". Dokument powstał na podstawie konsensusu ekspertów. 100% aprobaty świadczy o wysokim poziomie porozumienia i zaufania do proponowanych zaleceń.
ARIA-EAACI 2021 (Świat)	<u>Zalecenia dot. ścieżek terapeutycznych z uwzględnieniem AIT wg połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI):</u> 1. AIT (**SLIT** lub SCIT) jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu ANN, zapalenia spojówek i/lub astmy. 2. AIT jest jednak droższa niż leczenie objawowe chorób alergicznych (z wyłączeniem leków biologicznych). Zastosowanie AIT jest uzasadnione: (i) u pacjentów z nieżytem nosa niekontrolowanym w inny sposób za pomocą leczenia objawowego lub (ii) jako uzupełnienie regularnego leczenia astmy u pacjentów z astmą kontrolowaną lub częściowo kontrolowaną, uczulonych na roztocze kurzu domowego, w celu zmniejszenia zaostrzeń astmy, ratowania i kontrolowania leków i poprawy jakości życia. 3. Dokładna diagnoza oparta na wywiadzie, testach skórnych i/lub oznaczeniu swoistych IgE oraz, jeśli to możliwe, na testach in vitro z rozdzieleniem komponentów. W niektórych przypadkach, gdy wymienione narzędzia diagnostyczne nie pozwalają na precyzyjne rozpoznanie, może być konieczne przeprowadzenie testów prowokacyjnych (nosowych, ocznych, a w niektórych sytuacjach oskrzelowych). 4. Potwierdzone wskazania: alergiczny nieżyt nosa, zapalenie spojówek i/lub astma. 5. Objawy przeważnie wywołane przez ekspozycję na odpowiedni alergen. 6. Stratyfikacja pacjentów: • Niewystarczająca kontrola objawów nosowych lub ocznych pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii zgodnie z wytycznymi oraz udokumentowanej adherencji do leczenia. • Wyjątki od wymogu optymalnego leczenia objawowego przed rozważeniem AIT obejmują nieakceptowalne działania niepożądane leków. • Astma alergiczna całkowicie kontrolowana podtrzymującym leczeniem astmy. • W przypadku astmy częściowo kontrolowanej, immunoterapia HDM-AIT może wspomagać osiągnięcie kontroli astmy.

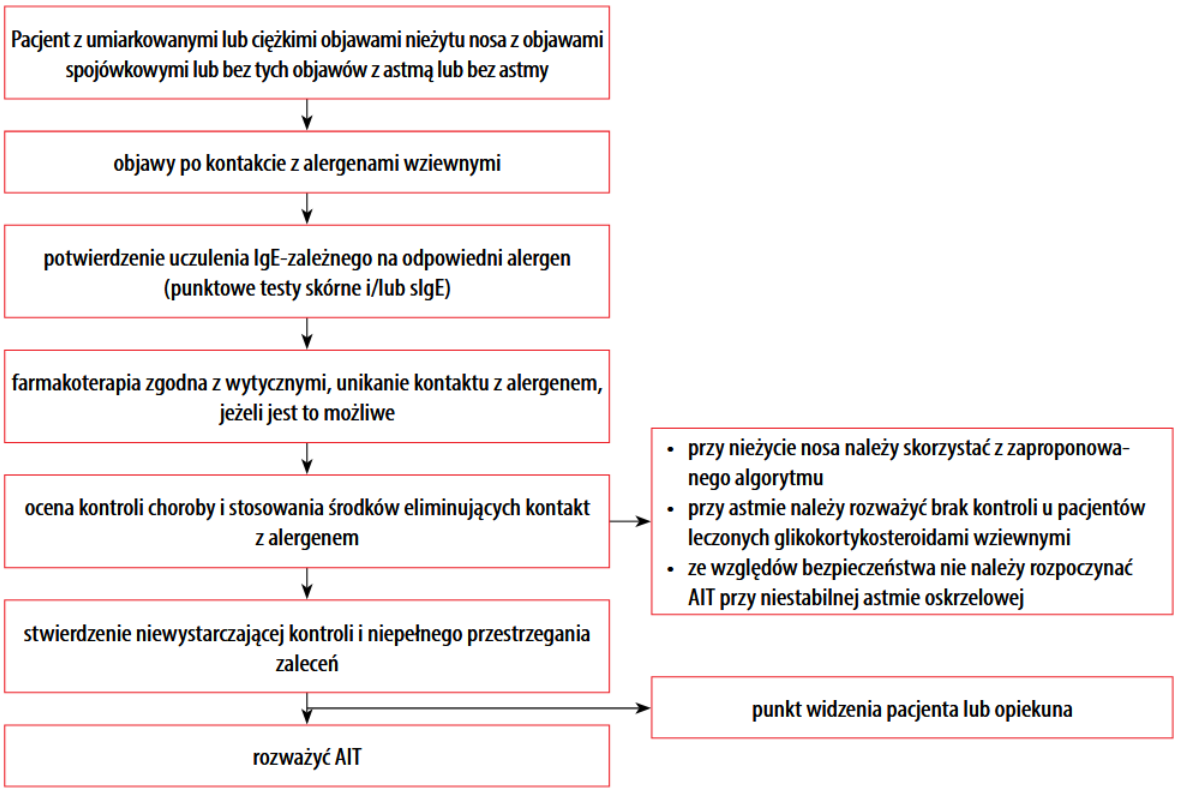
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	7. Dobra dokumentacja kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa danego produktu AIT potwierdzona odpowiednimi badaniami. 8. Opinie pacjenta (oraz opiekuna) stanowią istotny element decyzji terapeutycznej. 9. Immunoterapia alergenowa (AIT) jest skuteczna, przynosi długoterminowe korzyści po zakończeniu leczenia i może opóźniać lub zapobiegać rozwojowi astmy. AIT może być rozpoczęta u **dzieci** z umiarkowanym lub ciężkim nieżytem nosa, który nie jest kontrolowany za pomocą odpowiedniego leczenia farmakologicznego zgodnie z wytycznymi. Wytyczne zostały opracowane przez wspólną grupę badawczą ARIA i EAACI na podstawie materiału wyjściowego grupy badawczej ARIA-MASK oraz wytycznych EAACI dotyczących immunoterapii alergenowej w oparciu o publikacje: Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. (2019). ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. Allergy 2019; 74:2087–2102 oraz Agache, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. Allergy, 2019;74:855-73.
AAAAI i ACAAI 2020 (USA)	Nieżyt nosa 2020: Aktualizacja wytycznych praktycznych: 1. Sugerujemy, aby AIT (podskórna lub podjęzykowa immunoterapia alergenowa w postaci tabletek) była oferowana pacjentom z umiarkowanym/ciężkim alergicznym nieżytem nosa (AR), którzy (1) nie osiągają kontroli objawów poprzez unikanie alergenów i/lub farmakoterapię lub (2) wybierają immunoterapię jako preferowaną metodę leczenia (np. z powodu chęci uniknięcia działań niepożądanych, kosztów lub długoterminowego stosowania farmakoterapii), i/lub (3) pragną skorzystać z potencjalnych korzyści immunoterapii w celu zapobiegania lub łagodzenia nasilenia chorób współistniejących, takich jak astma (**Siła zalecenia:** Warunkowe; **poziom dowodów:** Umiarkowana) 2. Sugerujemy, aby AIT (podskórna lub podjęzykowa immunoterapia alergenowa w postaci tabletek) była rozważana u pacjentów z kontrolowaną łagodną i umiarkowaną astmą współistniejącą z alergicznym nieżytem nosa (AR) (**Siła zalecenia:** Warunkowe, **poziom dowodów:** Umiarkowana) Siła rekomendacji: silna, warunkowa Poziom dowodów: wysoki: zalecenie oparte jest na wysokiej jakości dowodach, takich jak liczne wysoko oceniane randomizowane badania kontrolowane, przeglądy systematyczne lub metaanalizy; średni: zalecenie będzie prawdopodobnie oparte na nieco ograniczonych dowodach, takich jak mniejsza liczba lub jakość randomizowanych badań kontrolowanych lub badań kontrolowanych bez randomizacji; niski: zalecenie będzie prawdopodobnie oparte na bardzo słabych dowodach, takich jak badania nieeksperymentalne, rejestry lub badania porównawcze; bardzo niski: zalecenie oparte jest głównie na bardzo słabej jakości badaniach i/lub na opinii ekspertów; bez określenia pewności dowodów: gdy nie istnieją opublikowane badania lub dostępne dowody są bardzo ograniczone i/lub bardzo słabe, opracowano oświadczenie konsensusu bez kategorii pewności dowodów.

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

Źródło: AWA Staloral 300 (Raport nr: OT.423.0.12.2025)



Rysunek 1. Algorytm leczenia alergicznego nieżytu nosa u pacjentów pediatrycznych (EUFOREA 2021).



Rysunek 2. Algorytm leczenia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) młodzieży i dorosłych (ARIA-2019 Polska).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8 Opinie ekspertów klinicznych

	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak Kierownik Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
Istotne klinicznie punkty końcowe	*1. Zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek oraz zużycia doraźnych leków objawowych ocenianych łącznie. Stosuje się skalę od 0 do 3 punktów dla 6 objawów nosowych i ocznych (maksymalnie 18 punktów) oraz zużycia leków w skali od 0 do 3 punktów, uwzględniając leki przeciwhistaminowe, steroidy donosowe oraz steroidy systemowe* *2.Zmniejszenie objawów i poprawa kontroli astmy (o ile dotyczy)* *3.Poprawa jakości życia oceniana przy użyciu zwalidowanych kwestionariuszy*	*W przypadku ANN punktem końcowym do oceny skuteczności AIT zgodnie z zaleceniami WAO i EAACI jest Combined Symptom and Madicatoin Score (CSMS), CSMS bierze pod uwagę dwie kluczowe składowe tj. nasilenie objawów klinicznych (kichanie, katar, świąd nosa, zatkanie nosa) oraz zużycie leków objawowych (np. leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy donosowe).* *Istotne punkty końcowe to:* *1. Zmniejszenie objawów klinicznych tj. kichanie, świąd, wyciek z nosa, zatkanie nosa oraz objawy spojówkowe* *2. Zmniejszenie zapotrzebowanie na leki np. przeciwhistaminowe, kortykosteroidy donosowe* *3. Poprawa jakości życia (kwestionariusz jakości życia)* *4. Wyniki badań czynnościowych układ oddechowego (spirometria w przypadku współistniejącej astmy często sezonowej)* *Źródło[13]*	*Punktacja w skali RTSS (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score)* *Punktacja w TNSS (R]Total Nasal Symtom Score)* *Punktacja w skali mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (miniRQLQ)* *Punktacja w skali dSS (daily Symptopm Score) i dMS (daily Medication Score)* *Punktacja w skali VAS* *Wystąpienie astmy*
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	*1.Nasilenie objawów ocenia się zwykle półilościowo w skali 4-stopniowej – od 0 do 3, w której 0 oznacza brak objawu, a kategorie od 1 do 3 – odpowiednio niewielkie, średnie i duże nasilenie objawu. Objawy ocenia są codziennie, w ciągu tygodnia lub miesiąca. Najczęściej stosuje się skalę objawów dobowych. Dodatkowo można ocenić liczbę dni tzw. dobrych (bez objawów i stosowania leków dodatkowych) i dni tzw. najgorszych (z największym nasileniem objawów).*	*W praktyce do oceny objawów ANN stosuje się:* *4-stopnową skalę, która ocenia: kichanie, świąd nosa, zatkanie nosa w skali od 0 do 3 lub skalę VAS, która ocenia silenie objawów na linii 10 cm, gdzie 0cm oznacza brak objawów, a 10 cm największe nasilenie. Obie skale pomagają monitorować skuteczność leczenia ANN u pacjentów w trakcie AIT.* *Podobnie ze zmniejszenie zużycia leków w leczeniu objawowym.*	*Punktacja w skali RTSS (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score) – poprawa o 20%* *Punktacja w TNSS (Total Nasal Symtom Score) – Poprawa o 0,50 – 0,55 punktu w stali 0-12 o 30%* *Punktacja w skali mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (miniRQLQ) – poprawa o 0,4 punkty* *Punktacja w skali dSS (daily Symptopm Score) i dMS (daily Medication Score) – zmniejszenie o 1 punkt*

[13] Gerth van Wijk R, Klimek L, Pfaar O. Clinical endpoints in allergen immunotherapy: State of the art 2022. Allergol Select. 2023 Mar 1;7:39-46. doi: 10.5414/ALX02334E. PMID: 36925995; PMCID: PMC10012882.

Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Jacobsen L, Malling HJ, Mösges R, Papadopoulos NG, Rak S, Rodriguez del Rio P, Valovirta E, Wahn U, Calderon MA; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy. 2014 Jul;69(7):854-67. doi: 10.1111/all.12383. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24761804.

	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak Kierownik Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
	2.Mniejsza duszność lub jej brak, bez odczuwalnych świstów w klatce piersiowej, W ocenie można również posługiwać się liczbą wizyt w POZ, AOS, liczbą hospitalizacji *3.Może to być skala wizualno-analogową (visual analogue scale – VAS) w postaci 10-centymetrowej linii, której początek oznacza najgorszą , a koniec (10 cm) – najlepszą jakość życia. Różnica 2 punktów jest istotna.*	*Nawet niewielkie zmian w tych skalach mogą być istotne kliniczne jeśli są odczuwane przez pacjenta jako poprawa.* *W badaniach klinicznych przykładowe wartości wyników, którą pacjent uznaje za korzystną lub szkodliwą to: RQLQ: 0,5; mini RQLQ: 0,7.* *Źródło[14]:*	*Punktacja w skali VAS – VAS<5 – wskazanie do redukcji leczenia* *Wystąpienie astmy – TAK/NIE (obecność choroby lub jej brak)*
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	*Należy wskazać na konieczność dostępności do terapii podjęzykowych i podskórnych (każda z tych metod terapeutycznych posiada zalety i wady).*	*W polskim systemie opieki zdrowotnej są koszty AIT dla pacjenta bez refundacji i bak terapii podjęzykowych.*	*Stosowanie aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych wiąże się z licznymi problemami:* *Utrzymywanie się objawów, szczególnie w przypadku braku leczenia, ale też glikokortykosteroidów donosowych i leków antyhistaminowych.* *U osób z nieleczonym ANN dochodzi do upośledzenia jakości życia, częstych absencji w szkole i gorszych wyników w nauce u dzieci oraz absencji w pracy ich rodziców jak i chorych dorosłych. Przekłada się to na wymierne koszty społeczne i ekonomiczne.* *Progresja choroby w aspekcie nabywania kolejnych uczuleń oraz manifestacji atopii w tym wystąpienia astmy w przypadku braku leczenia, ale też glikokortykosteroidów donosowych i leków antyhistaminowych.* *Objawy uboczne stosowanego leczenia objawowego: najczęściej senność (leki antyhistaminowe), krwawienia z nosa w przypadku donosowych glikokortykosteroidów, nieskuteczność ww leczenia (utrzymywanie się objawów).* *W przypadku całorocznych schematów odczulania – wyższe koszty, gorsza adherencja pacjentów.* *W przypadku odczulania podskórnego – wyższe koszty dla systemu (konieczność częstszych wizyt, ból i dyskomfort dla pacjenta). Możliwe (b. rzadkie) powikłania iniekcji podskórnych, większe ryzyko reakcji anafilaktycznej.*

[14] Pfaar O, Gerth van Wijk R, Klimek L, Bousquet J, Creticos PS. Clinical trials in allergen immunotherapy in the age group of children and adolescents: current concepts and future needs. Clin Transl Allergy. 2020 Apr 24;10:11. doi: 10.1186/s13601-020-00314-1. PMID: 32346471; PMCID: PMC7181492.

	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak Kierownik Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	*Brak ścisłego nadzoru nad terapiami podjęzykowymi (compliance) utrudni ocenę efektywności kliniczno-kosztowej. Konieczny udział alergologa w procesie leczenia (np. w ramach opieki koordynowanej lub konsultacyjnej)*	*Brak*	*Głównym potencjalnym problemem może być niewłaściwa kwalifikacja pacjentów z uwagi na współistniejące uczulenia, brak klinicznego znaczenia dodatnich wyników testów, obecność przeciwskazań dlatego kwalifikacja pacjentów powinna być bezwzględnie pozostawiona w gestii specjalistów alergologii i chorób płuc dzieci.*
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	*Dostępność do terapii podskórnych i podjęzykowych – możliwość zindywidualizowania leczenia. Wczesne zastosowanie alergenowej immunoterapii zapobiega pojawieniu się nowych alergenów (przerywa marsz alergiczny) i zapobiega astmie. Uzasadniona refundacja w najmłodszych grupach wiekowych.*	*Zapewnienie refundowanego dostępu do różnych form AIT – zarówno podjęzykowej jak i iniekcyjnej umożliwia lekarzowi, pacjentowi oraz jego opiekunowi wspólny wybór najbardziej odpowiedniej metody leczenia. Dzięki temu możliwe jest jej konsekwentne stosowanie przez zalecany okres 3- do 5 lat, co pozwala osiągnąć optymalne efekty zdrowotne.*	*Większa dostępność leczenia dla właściwie zakwalifikowanych pacjentów (niższe koszty w wyniku refundacji)* *Jednym z rozwiązań mogłaby być większa dostępność świadczeń alergologicznych i pulmonologii dziecięcej (pacjenci 0–18) w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej.* *Kolejnym rozwiązaniem mogłaby być większa dostępność i lepsze finansowanie diagnostyki molekularnej (wybrane komponenty) dla ułatwienia prawidłowej kwalifikacji pacjentów.* *Do rozważenia jest też kontynuacja immunoterapii (zleconej i nadzorowanej przez specjalistę alergologa lub pulmonologa dziecięcego) przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.*
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Oralair w omawianym wskazaniu	*Prawidłowo zdiagnozowany pacjent, objęty opieką alergologiczną nie będzie stanowił problemu, związanych z nadużyciem/niewłaściwym zastosowaniem.*	*Nie widzę w odniesieniu do leku Oralair.* *W zakresie dotyczącym wszystkich AIT konieczne jest, aby leczenie było prowadzone tylko przez lekarza alergologa. Ewentualne nadużycia - niewłaściwe zastosowanie mogą być wynikiem nieprawidłowej kwalifikacji do leczenia lub błędnej oceny skutków leczenia. Dlatego SLIT powinno być prowadzone przez specjalistę alergologa z regularnymi wizytami kontrolnymi w trakcie immunoterapii podjęzykowej.*	*Trudno wskazać potencjalne nadużycia – w przypadku ww. technologii nie istnieją zarejestrowane wskazania do jej stosowania, których nie miałaby objąć refundacja. Potencjalne przykłady niewłaściwego zastosowania wynikać mogą głównie z nieodpowiedniej kwalifikacji pacjentów.*
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	*Prawidłowo zdiagnozowani i zakwalifikowani do swoistej immunoterapii pacjenci.*	*Grupa pediatryczna ze względu na lęk u dzieci przed iniekcją, a rozpoczęcie immunoterapii we wczesnym etapie choroby zwiększa szanse na uzyskanie lepszych efektów leczenia, zatrzymanie marszu alergicznego i zapobieganie astmie, w tym przypadku sezonowej.*	*Grupą, która może najbardziej skorzystać ze stosowania omawianej technologii są dzieci. Wynika to z największego potencjału omawianej technologii do odwrócenia procesu alergizacji w tej grupie wiekowej, zarówno w aspekcie zmiany profilu uczulenia (polisensytyzacja – zwiększenie ilości komponent w obrębie danego alergenu oraz ilości alergenów uczulających pacjenta), jak i zmiany fenotypu choroby alergicznej (tzw. marsz*

	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak Kierownik Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
			alergiczny). Immunoterapia stanowi jedyną znaną obecnie interwencję medyczną o udowodnionym działaniu prewencyjnym w aspekcie rozwoju astmy. Kolejnym czynnikiem zwiększającym skuteczność omawianej technologii medycznej w aspekcie zapobiegania rozwojowi astmy jest monosensytyzacja na alergeny traw, szczególnie, jeśli dotyczy alergenów głównych Phlp1, Phlp5. *Należy jednak podkreślić, że przytaczane w opinii dane epidemiologiczne wskazują jednoznacznie na potencjalne korzyści zdrowotne omawianej technologii medycznej, dla całej populacji objętej wskazaniami refundacyjnymi.*
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	*Pacjenci nieprawidłowo zdiagnozowani i nie współpracujący.*	*Pacjenci nieprawidłowo zakwalifikowani do AIT lub pacjenci przerywający leczenie (nie stosujący się do zaleceń).* *Pacjenci z przeciwwskazaniami do AIT.*	*Pacjenci uczuleni na alergeny reagujące krzyżowo Phlp4, Phlp7, Phlp12 i nie uczuleni na Phlp1 ani Phlp5 co stwarza ryzyko nieskuteczności immunoterapii oraz wystąpienia działań ubocznych.* *Pacjenci z niealergicznym nieżytem nosa, niewłaściwie zakwalifikowani do leczenia.* *Pacjenci, u których występują przeciwwskazania do immunoterapii: nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w tabletkach, ciężka, niekontrolowana lub niestabilna astma oskrzelowa (FEV1 < 80% wartości należnej) lub ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatnich 3 miesięcy, aktywna lub słabo kontrolowana choroba autoimmunologiczna, wrodzone lub nabyte błędy odporności, immunosupresja lub nowotwory złośliwe, ciężkie stany zapalne jamy ustnej (jak np. liszaj płaski, owrzodzenie lub grzybica jamy ustnej), ciąża (przeciwwskazanie do rozpoczęcia leczenia immunoterapią alergenową)* *Pacjenci w wieku <5 r.ż i >65 r.ż. [ChPL]*
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: **powinna być finansowana ze środków publicznych**	*- uczulenie na pyłki traw to istotny problem medyczny* *- odczulanie na alergeny pyłków traw jest przyczynową terapią tej choroby* *- immunoterapia alergenowa zmniejsza objawy choroby, zapobiega nowym uczuleniom oraz stanowi prewencję astmy*	*Oralair wykazuje skuteczność w leczeniu ANN wywołanego pyłkami traw.* *Oralair umożliwia stopniowe zwiększanie dawki na początku terapii co może poprawić stopień bezpieczeństwa.* *AIT w tym Oralair przez zmniejszenie nasilenia objawów ogranicza potrzebę stosowania leków objawowych i zapobiega rozwojowi astmy co*	*redukuje objawy choroby, która w istotny sposób upośledza jakość życia około 3% ludności kraju. Dzieci z alergicznym nieżytem nosa osiągają gorsze wyniki w szkole, dorośli pracują mniej wydajnie, niezależnie od wieku chorzy są przewlekle zmęczeni, cierpią na zaburzenia snu. Leczenie pacjentów, poza ewidentnymi korzyściami zdrowotnymi (zmniejszenie nasilenia*

	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak Kierownik Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
	- wskazane podawanie u jak najmłodszych dzieci (aktualnie od 5 roku życia)	*przekłada się na długofalowe oszczędności dla systemu ochrony zdrowia.* *Preparat jest podawany doustnie (podjęzykowo) co zwiększa akceptację leczenia szczególnie wśród dzieci i młodzieży co zmniejsza ryzyko powikłań z iniekcjami.* *W populacji dziecięcej forma podjęzykowa immunoterapii jest często jedyną akceptowalną opcją, co uzasadnia publiczne finansowanie w tej grupie wiekowej w celu zapewnienia dostępu do skutecznego leczenia.*	*objawów choroby, poprawa jakości życia, poprawa jakości snu) można też rozpatrywać w kontekście korzyści ekonomicznych: redukcji zwolnień lekarskich, opieki nad chorymi dziećmi, poprawy wydajności pracy oraz redukcji kosztów leczenia objawowego.* *u osób chorych na alergiczny nieżyt nosa ze współistniejącą astmą redukuje objawy astmy stanowi jedyny sposób leczenia, co do którego udowodniono potencjał zapobiegania rozwojowi astmy alergicznej* *zmniejsza ryzyko wystąpienia astmy. Astma związana jest również z istotnymi kosztami społecznymi i ekonomicznymi, a do opisanych powyżej dochodzą koszty wizyt w oddziałach pomocy doraźnej, hospitalizacji, a u części pacjentów ryzyko rozwoju nieodwracalnej obturacji oskrzeli i upośledzenia wydolności oddechowej. U osób z alergicznym nieżytem nosa i współistniejącą astmą omawiana technologia zmniejsza ryzyko zaostrzeń astmy o 44% oraz konieczność eskalacji leczenia o 29–36%.* *należy podkreślić, że korzystne efekty w zakresie zarówno górnych i dolnych dróg oddechowych utrzymują się przez wiele lat po zakończeniu leczenia.*
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: **niepowinna być finansowana ze środków publicznych**	*-*	*Nie widzę powodów do braku finansowania terapii Oralair.*	*Nie znam takich przyczyn*
Jakie są obecnie zalecenia i praktyki lekarskie dotyczące stosowania terapii z wykorzystaniem preparatów Oralair, Purethal, Grazax, Staloral – czy są one stosowane głównie sezonowo, czy całosezonowo? Jeśli sezonowo, to ile tygodni przed sezonem wdrażana jest	*Według CHPL, choć terapia może być indywidualizowana:* *Oralair – Leczenie powinno być rozpoczęte około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia i powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia.* *Purethal - Produkt PURETHAL można stosować przed sezonem pylenia lub przez cały rok. Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 0,05 ml*	*• Oralair – zgodnie z zapisem ChPL. Leczenie powinno być rozpoczęte ok. 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia.* *• Purethal – zgodnie z zapisami w ChPL można stosować przed sezonem pylenia lub przez cały rok.*	*Oralair – stosowany sezonowo. Leczenie powinno być rozpoczęte około 4 miesiące (16 tygodni) przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia trwa powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia (od maja do lipca), co łącznie oznacza około 6-7 miesięcy [ChPL]* *Purethal – sezonowo (5–6 miesięcy) i całorocznie. U pacjentów dorosłych leczenie początkowe można przeprowadzić wg schematu*

	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak Kierownik Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
terapia i przez ile miesięcy jest stosowana?	*(pierwsze wstrzyknięcie), a następnie zwiększa się dawki stopniowo w odstępach tygodniowych do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 0,5 ml (Leczenie początkowe jest zakończone po osiągnięciu maksymalnej dawki. Dalsze postępowanie zależy od wyboru schematu leczenia tzn. czy będzie to immunoterapia skrócona, przedsezonowa czy całoroczna. Immunoterapia skrócona może być zakończona po wykonaniu 6 wstrzyknięć w odstępach tygodniowych.* *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)* *Grazax - Leczenie okołosezonowe, które powinno zostać rozpoczęte co najmniej na 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i kontynuowane w trakcie sezonu pylenia tj. ok 6 miesięcy), a czas trwania leczenia: 3 lata.* *Staloral - W przypadku alergii sezonowej, zaleca się rozpocząć leczenie 2 do 3 miesięcy przed sezonem pylenia i kontynuować aż do końca sezonu.*	• *Grazax – zgodnie z zapisami w ChPL leczenie powinno być rozpoczęte co najmniej na 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i kontynuowane w trakcie sezonu pylenia. W celu uzyskania długotrwałej skuteczności i działania modyfikującego przebieg choroby zaleca się kontynuowanie leczenia codziennie przez 3 kolejne lata.* • *Staloral – zgodnie z zapisami w ChPL w przypadku alergii sezonowej zaleca się rozpocząć leczenie przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i kontynuować do końca sezonu pylenia. Leczenie stosuje się przez okres 3 do 5 lat.*	*przyspieszonego; tzn. 3 wstrzyknięcia w odstępach tygodniowych (ok. 4 miesiące). Leczenie można prowadzić również w schemacie skróconym, podając 6 wstrzyknięć w odstępach tygodniowych, w ciągu 5 tygodni [ChPL].* *Grazax – całorocznie [ChPL].* *Staloral – stosowany sezonowo. Leczenie powinno być rozpoczęte około 4 miesiące (16 tygodni) przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia (od maja do lipca), co łącznie oznacza około 7 miesięcy [ChPL].*
Inne uwagi	*Brak*	*Największe korzyści kliniczne i ekonomiczne obserwuje się u dzieci. W tej grupie wiekowej szczególnym wyzwaniem jest stosowanie immunoterapii iniekcyjnej, głównie z powodu braku akceptacji ze strony dziecka. Dlatego kluczowe znaczenia ma wybór formy leczenia, która będzie akceptowalna zarówno dla pacjenta jak i jego opiekuna.* *Zniesienie barier finansowych i zapewnienie szerokiego dostępu do różnych refundowanych preparatów immunoterapii – zarówno podjęzykowych, jak i iniekcyjnych stosowanych w różnych schematach (sezonowo lub całorocznie) – pozwoli lekarzowi wspólnie z rodziną dobrać najodpowiedniejszą formę leczenia, zwiększając*	*W badaniach in vitro stwierdzono, że dłuższy czas ekspozycji błony śluzowej jamy ustnej na alergeny prowadzi do lepszego „wysycenia" alergenami komórek prezentujących antygen Limfocytom T (APC ang. Antigen Presenting Cells) (komórek Langerhansa), przy jednoczesnym unikaniu szybkiej aktywacji miejscowych prozapalnych komórek tucznych. Po 20 sekundach ekspozycji wysyceniu ulega 10% APC, a po 5 minutach 30%, co może mieć znaczenie dla skuteczności preparatów in vivo. Tabletka zawierająca wyciąg alergenowy 5 traw ulega rozpuszczeniu w czasie ponad 30s, a ta zawierająca wyciąg 1 trawy w 2 sekundy. Preparaty wykazują ≥ 85% alergenowości w ciągu odpowiednio 2 minut i 15 sekund.*

	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak Kierownik Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
		jego szanse na jego skuteczność i długoterminowe korzyści.	*W przypadku opiniowanej technologii, jedynej obecnej na rynku, jest możliwość zarówno eskalacji jak i deeskalacji dawki w przypadku wystąpienia miejscowych działań ubocznych. W wielu takich przypadkach pozwala to na kontynuację immunoterapii i ustąpienie działań ubocznych.*

Tabela 9 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii			
Purethal trawy pojedynczo i łącznie z alergenami drzew podskórnie	*72%*	*Jest refundowany*	*ChPL*
Staloral Podjęzykowo	*18,3%*	*Więcej, ale odsetek zależy od wielu czynników, najprawdopodobniej ukształtuje się: 50% podskórnie vs 50% podjęzykowo*	
Grazax Podjęzykowo	*0,9%*	*Więcej, ale odsetek zależy od wielu czynników, najprawdopodobniej ukształtuje się: 50% podskórnie vs 50% podjęzykowo*	
Prof. dr hab. med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii			
Purethal trawy	*Ok. 60-70%*	*Ok. 55-60%*	*Ocena własna*
Staloral 300 trawy	*Ok. 20-30%*	*Ok. 15-25%*	*Ocena własna*
Oralair	*Ok. 10%*	*Ok. 15-20%*	*Ocena własna*
Grazax	*Ok. 7%*	*Ok. 5%*	*Ocena własna*
dr hab. n. med. Irena Wojsyk- Banaszak Kierownik Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej			
Brak leczenia lub leczenie objawowe – leki antyhistaminowe i donosowe glikokortkosteroidy	-	*Zmniejszenie leczenia objawowego o 20% po zakończeniu immunoterapii. Zmniejszenie leczenia objawowego o 28% i leków stosowanych doraźnie o 24% podczas sezonu pylenia w pierwszym roku leczenia. Zmniejszenie MS (medication score) (…) podczas immunoterapii.*	*Zielen S, Devillier P, Heinrich J et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. Allergy 2018 Jan;73(1):165-177. doi: 10.1111/all.13213* *Di Bona D, Paoletti G, Ordak M, Dragonieri S, Cognet-Sice J, Scurati S, Canonica GW. A 300 IR 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablet-specific systematic review and meta-analysis confirms its clinical benefits for patients with allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. World Allergy Organ J. 2024 Oct 24;17(11):100985. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100985*

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 39 z 2025 r.), obecnie w leczeniu modyfikującym nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci i młodzieży od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach grupy limitowej 214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego:
  - Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml (mieszanki alergoidów pyłku roślin),
  - Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml (pojedyncze alergoidy pyłków roślin);
- w ramach grupy limitowej 214.8, Alergeny pyłków roślin - produkty do stosowania doustnego produkt leczniczy:

- Grazax, liofilizat podjęzykowy, 75000 SQ-T.

Preparaty Purethal finansowane są za odpłatnością ryczałtową we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (immunoterapia swoista (leczenie odczulające) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżytu nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym). Ponadto preparaty te są uwzględnione w wykazie D1 (Leki przysługujące świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia) i w związku z tym wydawane bezpłatnie pacjentom poniżej 18 r.ż.

Produkt leczniczy Grazax został objęty finansowaniem z dniem 1 lipca 2025 roku za odpłatnością 30% (obecnie nie jest uwzględniony w wykazie D1), a wskazanie refundacyjne to „Leczenie modyfikujące nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznanym dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych lub testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw".

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Purethal (mieszanki alergoidów pyłku roślin)	*Biorąc pod uwagę przeprowadzoną analizę dostępnych leków z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, wskazań do stosowania w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek, skierowanego przeciw pyłkom traw, aktualnych zaleceń polskich oraz zagranicznych wytycznych, komparatorem dla Oralair będzie zawiesina do wstrzykiwań (SCIT) – Purethal. (…). Co więcej, jego udział w liczbie leczonych pacjentów wynosi ponad 70%. A zatem powyższy produkt leczniczy jest opcją terapeutyczną refundowaną oraz zdecydowanie najczęściej stosowaną w rozważanej populacji pacjentów. (…)* *Powyższy wybór komparatora spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu), jak i zalecenia Wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi postępowania klinicznego). (…) Produkty niefinansowane ze środków publicznych, choć mogą być uzupełniająco omówione w kontekście praktyki rynkowej, nie generują kosztów dla płatnika i nie są formalnie uznawane za alternatywę refundacyjną. uwzględnienie wyłącznie produktu Purethal jako komparatora w analizie ekonomicznej jest zgodne zarówno z aktualnym stanem, jak i wytycznymi AOTMiT, a także odzwierciedla bieżącą praktykę kliniczną finansowaną ze środków publicznych. Produkty lecznicze SLIT mogą być uwzględnione w analizie kontekstowej (np. analizie rynku), jednak ich nieuwzględnienie w analizie kosztowej nie wpływa na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego.* *W kontekście analizy wpływu na budżet, aby objąć całość wydatków w Polsce, uwzględnione zostały wszystkie zidentyfikowane koszty ponoszone przez płatnika publicznego, a dodatkowo również pacjentów. W związku z powyższym rozważono koszty refundowanego leku Purethal, leków nierefundowanych (SLIT: Staloral 300, Grazax oraz wnioskowanego produktu Oralair, stosowanych w leczeniu alergii na pyłki traw), a także koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z terapią AIT. (…) preparat Allergovit nie został uwzględniony w przedłożonej analizie wpływu na budżet, co wynikało z braku informacji o tym produkcie w danych o obrocie hurtowym. Podobnie jak refundowany produkt leczniczy Purethal, nierefundowany preparat Allergovit podaje się drogą wstrzykiwań, więc przy ewentualnym uwzględnieniu niezerowego obrotu zasadne byłoby założenie, że refundowany produkt leczniczy Oralair przejmowałby udziały w rynku od refundowanego produktu leczniczego Purethal, a nie od nierefundowanego produktu leczniczego Allergovit. Nieuwzględnienie produktu leczniczego Allergovit nie wpływa zatem na wyniki analizy wpływu na budżet.* *W odniesieniu do produktów leczniczych Grazax oraz Staloral 300 należy podkreślić, że ich łączny udział w liczbie leczonych pacjentów wynosi niespełna 20%, więc nie są stosowane często – w porównaniu do produktu leczniczego Purethal, który jest stosowany przez ponad 70% pacjentów.*	Wybór zasadny. W opinii analityków oprócz preparatu Purethal w analizach należy uwzględnić również produkty lecznicze nabywane przez pacjentów w ramach rynku prywatnego, w tym Staloral 300 i Grazax. Ponadto produkt leczniczy Grazax został objęty finansowaniem z dniem 1 lipca 2025 roku w ocenianym wskazaniu.

Wybór komparatora jest prawidłowy. Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę, że we wnioskowanej populacji należy uwzględnić również produkty lecznicze nabywane przez pacjentów w ramach rynku prywatnego, w tym Staloral 300 i Grazax. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, są one technologiami opcjonalnymi dla produktu leczniczego Staloral 300 (podobnie jak refundowany produkt leczniczy Purethal, uwzględniony w analizach wnioskodawcy). Ponadto należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy

Grazax, został objęty finansowaniem z dniem 1 lipca 2025 roku, a obecnie obok procesu prowadzonego dla produktu Oralair, ocenie AOTMiT podlega preparat Staloral 300. Ze względu na fakt, iż produkt Grazax jest finansowany ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu w grupie wiekowej 5-17 lat, należy przyjąć, że będzie konkurował o ten sam segment rynku w tej populacji z innymi technologiami stosowanymi w immunoterapii alergenowej, w tym z technologią wnioskowaną.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie technologii opcjonalnych (refundowanych i nierefundowanych) z uwzględnieniem ich składu.

Tabela 11. Zestawienie składu technologii opcjonalnych

Produkt leczniczy	Staloral 300 pyłki traw i brzozy SLIT roztwór	Oralair SLIT tabletki	Grazax SLIT tabletki	Purethal SCIT	Allergovit SCIT
Skład	5 traw (kupkówka pospolita, tomka wonna, życica trwała, wiechlina łąkowa, tymotka łąk, Olcha czarna (*Alnus glutinosa*), Brzoza biała (*Betula alba*), Oliwka europejska (*Olea europea*), Leszczyna (*Corylus avellana*)	Kupkówka pospolita (*Dactylis glomerata L.*), Tomka wonna (*Anthoxanthum odoratum L.*), Życica trwała (*Lolium perenne L.*), Wiechlina łąkowa (*Poa pratensis L.*) oraz Tymotka łąkowa (*Phleum pratense L.*) 100IR lub 300IR	Tymotki łąkowej (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T	Pojedyncze alergoidy pyłków roślin (*Betula verrucosa*) 20 000 AUM/ml lub mieszanki alergoidów pyłków roślin (trawy, drzewa, brzoza), 20 000 AUM/ml	Alergoidy pyłków roślin, dobierane indywidualnie do pacjenta A (1 000 TU/ml) B (10 000 TU/ml)

W odpowiedzi na prośbę, wyrażoną w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, o uwzględnienie ww. nierefundowanych terapii jako komparatorów Wnioskodawca zaznaczył, że [redacted]. *(…) Mając na uwadze umieszczenie produktu Grazax na obowiązującej od 1 lipca 2025 roku liście leków refundowanych (zgodnie z opublikowanym nowym Obwieszczeniem MZ), należy zwrócić uwagę, że choć zarówno produkt Grazax, jak i produkt Oralair należą do grupy leków stosowanych w immunoterapii alergenowej drogą podjęzykową (SLIT), to istnieją istotne różnice w zakresie składu alergenowego, harmonogramu leczenia, profilu klinicznego oraz populacji docelowej, które stanowią elementy wyraźnie różnicujące te dwa produkty lecznicze.* Należy zaznaczyć, że w ramach uzupełnień Wnioskodawca przedstawił koszty*: kompletnej 3-letniej terapii produktami leczniczymi Oralair i Grazax. Uwzględniono koszty jednostkowe produktu leczniczego Grazax zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, bez uwzględnienia RSS. W przypadku produktu leczniczego Oralair uwzględniono wnioskowane warunki cenowe, również bez uwzględnienia RSS* (str. 72-73 AWA).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie efektywności klinicznej produktu Oralair z produktem Purethal *w leczeniu dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae).*

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	*Dzieci (od 5 roku życia), młodzież oraz dorośli (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae).*	*Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (np. całoroczny nieżyt nosa).*	-
Interwencja	• *Oralair* - podjęzykowa immunoterapia alergenowa *(rozpoczęcie leczenia na okres 4. miesięcy przed planowanym sezonem pylenia traw do zakończenia sezonu pylenia);* • *Leczenie w warunkach naturalnej ekspozycji na alergeny pyłków traw.*	*Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia dawkowanie, sposób podania, warunki prowadzenia badania (sztuczna komora alergenowa).*	-
Komparatory	Purethal (mieszanka alergoidów pyłków roślin) - zawiesina do wstrzykiwań podskórnych).	*Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, brak nazwy wykorzystanego w badaniach produktu leczniczego.*	Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
Punkty końcowe	***1) Skuteczność kliniczna:*** • *ocena nasilenia objawów w sezonie pylenia;* • *zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie;* • *nasilenie objawów i zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie;* • *odsetek dni wolnych od objawów;* • *odsetek dni z użyciem leku objawowego;* ***2) Jakość życia;*** ***3) Bezpieczeństwo:*** • *zgony;* • *przerwanie leczenia ogółem;* • *ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE);* • *zdarzenia niepożądane;* • *poszczególne / pozostałe zdarzenia niepożądane;* • *parametry laboratoryjne i życiowe.*	*Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.*	-
Typ badań	• *badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (DBRCT);*	*Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.*	W wyniku wyszukiwania, Wnioskodawca nie odnalazł badań typu head-to-head dla

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• *przeglądy systematyczne (z lub bez metaanalizy) spełniające kryteria PICOS co najmniej w zakresie populacji i interwencji oraz komparatora (Purethal)*;* • *prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne*** w ramach analizy efektywności praktycznej.		produktu leczniczego Oralair względem obranego komparatora - Purethal. Z uwagi na to, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w celu identyfikacji dowodów naukowych dla produktu leczniczego Purethal vs. placebo w celu przeprowadzenia porównania pośredniego. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 1.3 AKL Wnioskodawcy.
Inne kryteria	publikacje w językach: angielskim i polskim *(w uzasadnionych przypadkach także w innym języku).*	*Badania dostępne wyłącznie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), oraz badania opublikowane w innych niż wskazane językach.*	

Skróty: IgE – immunoglobulina E; DBRCT – randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne; SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane;

** Przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia dla populacji (alergiczny nieżyt nosa wywołany przez pyłki traw) porównujące efektywność kliniczną Oralair względem podskórnej immunoterapii alergenowej (Purethal); uwzględniano również przeglądy systematyczne dla porównania Oralair vs placebo z ostatnich 3 lat.*

*** Opublikowane w formie pełnego tekstu badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną Oralair w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw z N >500 pacjentów.*

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Przegląd systematyczny Wnioskodawcy stanowi aktualizację wyszukiwania i selekcji źródeł przeprowadzonych w 2015 r. na potrzeby oceny produktu leczniczego Oralair we wskazaniu zbliżonym do aktualnie ocenianego[15].

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), oraz Cochrane Library (via Ovid).

Dodatkowo w celu identyfikacji nieopublikowanych badań dla ocenianej interwencji przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrails.gov oraz clinicaltrialsregister.eu).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu danych dot. bezpieczeństwa ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz danych Komitetu ds. Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use,* CHMP).

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 25 kwietnia 2025 r.

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 17.07.2025 r. nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku aktualizacji przeglądu z 2015 r., w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Oralair 300 IR z refundowanymi wówczas komparatorami (Allergovit, Catalet T, Novo-Helisen Depot, Phostal, Pollinex Rye, Purethal) we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE

[15] https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4083-088-2015-zlc

przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby", wnioskodawca założył, że do analizy włączy wyłącznie badania dla refundowanego na dzień złożenia wniosku komparatora Purethal.

Nie odnaleziono nowych badań RCT dot. produktów Oralair oraz Purethal we wnioskowanym wskazaniu. Do przeglądu wnioskodawca włączył natomiast dodatkowo 6 badań RWE oraz 1 przegląd systematyczny (Di Bona 2024), które nie były uwzględnione w AWA Oralair 2015.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono badania dot. stosowania produktu leczniczego Oralair w porównaniu do placebo u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołanym pyłkami traw, w tym:

- **4** badania pierwotne z randomizacją (RCT) uwzgledniające:

- populację osób dorosłych (**3** badania):
    - V034 – mające na celu określenie optymalnej, skutecznej i bezpiecznej dawki podjęzykowej immunoterapii alergenowej (SLIT) w postaci tabletki w dawkach 100 IR, 300 IR oraz 500 IR[16]
    - V053 – dotyczące oceny utrzymującej się skuteczności dwóch schematów dawkowania produktu leczniczego Oralair 300 IR podanego 2-miesiące lub 4-miesiące przed okresem pylenia[17];
    - V061 – oceniające skuteczność produktu leczniczego Oralair 300 IR u dorosłych pacjentów w Stanach Zjednoczonych;
- populację dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat (**1** badanie V052 dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oralair 300 IR).

- **2** badania wtórne:

- Dranitsaris 2014 – przegląd systematyczny porównujący skuteczność, bezpieczeństwo oraz koszty opieki związane ze stosowaniem preparatów stosowanych doustnie (Oralair, Grazax) oraz immunoterapii stosowanej podskórnie (SCIT);
- Di Bona 2024 – przegląd systematyczny i metaanaliza, którego celem było potwierdzenie skuteczności podjęzykowej tabletki Oralair 300 IR;

- **6** badań RWE oceniających:

- skuteczność podjęzykowej immunoterapii alergenowej (SLIT) z zastosowaniem produktów Grazax oraz Oralair w porównaniu do braku leczenia immunoterapią alergenową (non-AIT) (Zielen 2018/ Devillier 2017);
- jakość życia oraz satysfakcję pacjentów (dzieci, młodzieży i dorosłych) leczonych Oralair 300 IR (Antolin-Amerigo 2017);
- ogólny wskaźnik korzyści w populacji pediatrycznej i dorosłych leczonych Oralair 300 IR (Klein 2021);
- bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność leczenia przed- i okołosezonowego z wykorzystaniem Olalair 300 IR (Pfaar 2015), a także skuteczność monoterapii oraz terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi (Shah-Hosseini 2015/ Shah-Hosseini 2017);
- bezpieczeństwo i tolerancję terapii Oralair 300 IR (Eberle 2014).

Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Oralair z komparatorem Purethal we wnioskowanym wskazaniu. Z tego względu, wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera, poprzez wspólny komparator (placebo) opierając się na danych z 4 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Oralair 300 IR podawanego przez 4 miesiące przed oraz w trakcie sezonu pylenia w populacji pediatrycznej (1 badanie V052) oraz w populacji dorosłych (3 badania – V034, V053 oraz V061), oraz 1 badanie RCT (Brewczynski 1999) dot. stosowania produktu leczniczego Purethal u dorosłych pacjentów. Analiza porównawcza objęła pierwszy rok leczenia (jeden sezon pylenia).

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 1.8.5 oraz w rozdz. 5 AKL Wnioskodawcy.

[16] do analizy włączono jedynie wyniki dla wnioskowanej dawki terapeutycznej leku Oralair 300 IR;

[17] wnioskodawca w ramach AKL przedstawił wyniki dla schematu podania produktu Oralair 4 miesiące przed okresem pylenia;

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy wnioskodawcy, dotyczące leku Oralair, których wyniki przedstawiono w niniejszej AWA. Odstąpiono od przedstawienia charakterystyki badania dla komparatora Purethal vs placebo (Brewczynski 1999), którego opis znajduje się w rozdz. 14.4.1.1. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th></tr>
<tr>
<td>V052
<u>Publikacje:</u>
Wahn 2009
Halken 2010
<u>Źródło finansowania:</u>
Stallergenes</td>
<td>Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne IIb/III fazy; wieloośrodkowe (42, w tym 9 ośrodków w Polsce), międzynarodowe;
<u>Typ hipotezy</u>: bd
<u>Czas trwania badania:</u>
16.12.2006-16.09.2007 r.
<u>Czas trwania leczenia:</u> średni czas trwania leczenia przed sezonem pylenia wynosił 112,6 ± 10,1 dni, a średni czas trwania leczenia w sezonie pylenia wynosił 38,6 ± 16,2 dni.
<u>Interwencja:</u> Oralair 300 IR
○ dawkowanie: przez pierwsze trzy dni wzrastająca dawka od 100 do 300 IR, następnie 1 tabletka 300 IR 1x dziennie, o tej samej porze, przyjmowana podjęzykowo,
○ rozpoczęcie: 4 miesiące przed sezonem pylenia.
<u>Komparator:</u> placebo
<u>Populacja ITT*:</u> obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego i mieli zmierzoną całkowita punktowa skala objawów nieżytu nosa i spojówek RTSS) oraz co najmniej 1 RTSS w okresie pylenia podczas leczenia.</td>
<td><u>Kryteria włączenia:</u>
• wiek: od 5 do 17 r.ż.,
• umiarkowany do ciężkiego sezonowy alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołany pyłkami traw, trwający co najmniej 2 lata i potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórnego (średnica bąbla >3mm) i (lub) obecnością swoistych przeciwciał IgE przeciw pyłkowi tymotki łąkowej minimum klasy 2. (≥0,7 kU/L),
• ≥12 pkt w skali RTSS.
<u>Kryteria wykluczenia:</u>
• objawy alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołane uczuleniem na inne alergeny występujące podczas senonu pylenia traw, w tym alergeny całoroczne,
• astma wymagająca stosowania innych leków niż wziewnych β2-agonistów,
• wcześniejsza immunoterapia odczulająca na pyłki traw,
• przeciwwskazania do immunoterapii,
• ciężka i/lub stabilna astma,
• stałe przyjmowanie beta-blokerów,
• poważne zaburzenia immunologiczne,
• choroby autoimmunologiczne i nowotworowe.
<u>Liczebność populacji ITT:</u> N=266 (w tym w grupie 300 IR N=131 oraz w grupie PLC N=135).
<u>Utrata pacjentów z badania:</u>
Oralair 300 IR (8 pacjentów) vs PLC (4 pacjentów) z powodu:
• AE: 7 (5,0%) vs 2 (1,4%);
• wycofanie zgody pacjenta: 1 (0,7%) vs 1 (0,7%);
Inne/nieokreślone: 0 (1,4%) vs 1(0,7%).
<u>Charakterystyka wyjściowa populacji ITT:</u>
<table>
<tr><th>Parametr</th><th>PLC</th><th>300 IR</th></tr>
<tr><td>Wiek (lata) średnia (SD)</td><td>11,2 (3,07)</td><td>10,5 (3,34)</td></tr>
<tr><td>Kobiety (%)</td><td>37,0</td><td>34,4</td></tr>
<tr><td>Mężczyźni (%)</td><td>63,0</td><td>65,6</td></tr>
<tr><td>Wiek 5- 11 (%)</td><td>52,6</td><td>62,6</td></tr>
<tr><td>Wiek 12-17 (%)</td><td>47,4</td><td>37,4</td></tr>
<tr><td>BMI (kg/m²) średnia (SD)</td><td>19,0 (3,91)</td><td>18,4 (3,27)</td></tr>
<tr><td>Chorzy z astmą (%)</td><td>21,5</td><td>21,4</td></tr>
</table>
</td>
<td><u>Skuteczność:</u>
- I-rzędowe:
• średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS (ARTSS),
- II-rzędowe:
• nasilenie 6 poszczególnych objawów skali RTSS,
• współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS (średnia ilość przyjętych dziennie leków objawowych; stosowanych doraźnie),
• zmiany parametrów immunologicznych (poziom immunoglobulin IgE, IgG_4),
• średnia nasilenia objawów w skali RTSS w szczycie sezonu pylenia (ARTSS),
• skuteczność i bezpieczeństwo w poszczególnych grupach wiekowych,
• odsetek dni wolnych od objawów,
• odsetek dni z użyciem leku objawowego,
• ogólna ocena skuteczności leczenia przez pacjenta,
• compliance.
<u>Bezpieczeństwo:</u>
• przerwanie leczenia,
• ciężkie zdarzenia niepożądane,
• zdarzenia niepożądane ogółem oraz poszczególne.</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td><table>
<tr><td>Chorzy z alergią monowalentną (%)</td><td>40,7</td><td>41,2</td></tr>
<tr><td>Chorzy z alergią poliwalentną (%)</td><td>59,3</td><td>58,8</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>V034
<u>Publikacje:</u>
Didier 2007
Horak 2009
Didier 2009
Malling 2009
<u>Źródło finansowania:</u>
Stallergenes</td><td>Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy; wieloośrodkowe (29, w tym 9 ośrodków w Polsce), międzynarodowe;
<u>Typ hipotezy</u>: bd
<u>Czas trwania badania:</u>
16.12.2004-05.09.2005
<u>Czas trwania leczenia:</u> od 121,4 ± 31,1 do 128,6 ± 15,4 dni przed okresem pylenia (dla populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa) oraz 29,5 ± 9,5 dni w okresie pylenia ***
<u>Interwencja**:</u>
Oralair 100 IR
Oralair 300 IR
Oralair 500 IR
o dawkowanie: przez pierwsze 5 dni stopniowe zwiększanie dawki do osiągnięcia docelowej wartości dla każdej z grup: 100, 300 lub 500IR, 1 raz dziennie, przyjmowany rano przed jedzeniem oraz piciem, podjęzykowo,
o rozpoczęcie: 4 miesiące przed sezonem pylenia.
<u>Komparator:</u> placebo
<u>Populacja ITT: tak</u></td><td><u>Kryteria włączenia:</u>
• wiek 18 – 45 lat,
• umiarkowany do ciężkiego sezonowy alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek, wywołane pyłkami traw, trwające od co najmniej 2 lat, potwierdzone dodatnim wynikiem testu skórnego na alergeny 5 traw (średnica bąbla ≥ 3 mm) i obecnością specyficznych przeciwciał IgE co najmniej klasy 2 (test CAP) skierowane przeciwko pyłkowi traw,
• chorzy uczuleni również na inne alergeny,
• chorzy ze współwystępującą astmą leczeni wyłącznie β2-agonistami.

<u>Kryteria wykluczenia:</u>
• alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołany współwystępującą alergią na inne alergeny, która może mieć znaczący wpływ na obserwowane objawy w trakcie przebiegu badania lub symptomy ANNiS w trakcie leczenia spowodowane alergenami innymi niż alergeny pyłków traw,
• wcześniejsza immunoterapia swoista
• inne, ogólne przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej.

<u>Liczebność populacji^:</u> N=628 (w tym w grupie 300 IR N=155 (ITT 136) oraz w grupie PLC N=156 (ITT 148)).

<u>Utrata pacjentów z badania:</u>
Oralair 300 IR (22 pacjentów) vs PLC (10 pacjentów) z powodu:
• AE: 6 (3,8%) vs 0 (0,0%);
• wycofanie zgody pacjenta: 11 (7,10%) vs 6 (3,85%);
• Inne/nieokreślone: 3 (1,3%) vs 1 (1,4%).
• utrata z okresu obserwacji: 2 (1,29%) vs 3 (1,92%)

<u>Charakterystyka wyjściowa populacji:</u><table>
<tr><th>Parametr</th><th>PLC</th><th>300 IR</th></tr>
<tr><td>Wiek (lata) średnia (zakres)</td><td>29,1 (7,60)</td><td>28,7 (7,34)</td></tr>
<tr><td>Kobiety (%)</td><td>40,5</td><td>45,6</td></tr>
<tr><td>Mężczyźni (%)</td><td>59,5</td><td>54,4</td></tr>
<tr><td>BMI (kg/m²) średnia (zakres)</td><td>23,7 (3,54)</td><td>24,5 (4,13)</td></tr>
<tr><td>Chorzy z astmą (%)</td><td>8,8</td><td>11,0</td></tr>
<tr><td>Chorzy z alergią monowalentną (%)</td><td>-</td><td>-</td></tr>
</table></td><td><u>Skuteczność:</u>
- I-rzędowe:
• średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS (ARTSS),
- II-rzędowe:
▪ średnia nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS,
▪ odsetek dni wolnych od objawów,
▪ odsetek dni z użyciem leków objawowych,
▪ jakość życia,
▪ stężenie poziomu immunoglobulin IgE i IgG_4,
▪ współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS,
▪ średnia nasilenia objawów i zużycia leków – CS.

<u>Bezpieczeństwo:</u>
• przerwanie leczenia,
• ciężkie zdarzenia niepożądane,
• zdarzenia niepożądane ogółem oraz poszczególne.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td><table><tr><td>Chorzy z alergią poliwalentną (%)</td><td>51,5</td><td>57,4</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><td>V053
<u>Publikacje:</u>
Didier 2011
Didier 2013
Didier 2015
<u>Źródło finansowania:</u>
Stallergenes</td><td>Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy; wieloośrodkowe (w tym ośrodki w Polsce), międzynarodowe;
<u>Typ hipotezy</u>: superiority
<u>Czas trwania badania: 5 lat, w tym</u> 3 lata leczenia (2007-2009) oraz dwa lata obserwacji
<u>Czas trwania leczenia:</u> średni czas leczenia wynosił odpowiednio 166, 172 i 171 dni w latach 1, 2 i 3 badania (ok. 5,5 miesiąca rocznie).
<u>Interwencja:</u>
Oralair 300 IR-2m (rozpoczęcie: 2 miesiące przed sezonem pylenia)
Oralair 300 IR-4m (rozpoczęcie 4 miesiące przed sezonem pylenia)[##].
o dawkowanie: 1 raz dziennie, przyjmowany podjęzykowo,
<u>Komparator:</u> placebo
<u>Populacja ITT:</u> niezachowana, populacja FAS+ (ang. Full Analysis Set) - wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego oraz mieli co najmniej jeden pomiar AdSS w okresie pylenia podczas leczenia.</td><td><u>Kryteria włączenia:</u>
• wiek 18 – 50 lat,
• alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołane przez pyłki traw, trwające od co najmniej 2 lat potwierdzone dodatnim wynikiem testu skórnego (na 5 traw; średnica bąbla > 3 mm) i obecnością swoistych przeciwciał IgE przeciw pyłkom tymotki łąkowej (≥0,7 kU/L),
• ≥12 pkt w skali RRTSS#.
<u>Kryteria wykluczenia:</u>
• klinicznie istotne objawy innej alergii (sezonowej lub całorocznej) w trakcie sezonu pylenia traw,
• chorzy ze współwystępującą astmą leczeni lekami innymi niż agoniści receptorów β2.
<u>Liczebność populacji: N=633, w tym:</u>
• Oralair 300 IR-4m: N=207
• PLC: N=219
<u>Liczebność FAS (populacja dla 3-roku leczenia):</u>
• Oralair 300 IR-4m: N=149
• PLC: N=165
<u>Utrata pacjentów z badania – populacja FAS (3. rok leczenia):</u>
Oralair 300 IR-4m (1 pacjent) vs PLC (2 pacjentów).
<u>Charakterystyka wyjściowa populacji FAS</u>
<table><tr><th>Parametr</th><th>PLC</th><th>300 IR-4m</th></tr><tr><td>Wiek (lata) średnia (SD)</td><td>30,2 (8,56)</td><td>30,9 (8,25)</td></tr><tr><td>Kobiety (%)</td><td>40,5</td><td>35,1</td></tr><tr><td>Mężczyźni (%)</td><td>59,5</td><td>64,9</td></tr><tr><td>BMI (kg/m²) średnia (SD)</td><td>23,99 (4,11)</td><td>24,28 (3,75)</td></tr><tr><td>Chorzy z astmą (%)</td><td>15,6</td><td>14,9</td></tr><tr><td>Chorzy z alergią monowalentną (%)</td><td>39,5</td><td>39,4</td></tr><tr><td>Chorzy z alergią poliwalentną (%)</td><td>60,5</td><td>60,6</td></tr></table></td><td><u>Skuteczność:</u>
- I-rzędowe:
• średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS) w trzecim sezonie pylenia.
- II-rzędowe:
• średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS (ARTSS),
• średnia nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS,
• współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS
• odsetek dni wolnych od objawów i bez użycia leku objawowego,
• jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusz RQLQ.
<u>Bezpieczeństwo:</u>
• przerwanie leczenia,
• ciężkie zdarzenia niepożądane,
• zdarzenia niepożądane (TEAEs)</td></tr>
<tr><td>V061
<u>Publikacje:</u>
Cox 2012
<u>Źródło finansowania:</u>
Stallergenes</td><td>Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy; wieloośrodkowe (51), przeprowadzone w USA
<u>Typ hipotezy</u>: superiority
<u>Czas trwania badania:</u>
12.2088-08.2009
<u>Czas trwania leczenia:</u> Średni czas leczenia w populacji FAS wynosił 179,8 dnia (SD: 13,69), w tym średnio 126,6</td><td><u>Kryteria włączenia:</u>
• wiek 18 – 65 lat;
• alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołane przez pyłki traw, trwające od co najmniej 2 lat i potwierdzone dodatnim wynikiem testu skórnego (średnia długość średnicy bąbla >5mm lub większa od średnicy negatywnej kontroli, najdłuższa średnica odczynu skórnego ≥10mm) na alergen tymotki łąkowej,</td><td><u>Skuteczność:</u>
- I-rzędowe:
• średnia nasilenia objawów skorygowana i zużycia leków CS;
- II-rzędowe:
• średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS (ARTSS),</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Metodyka</th><th>Populacja</th><th>Punkty końcowe</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>dnia (SD: 10,81) przed okresem pylenia oraz 42,8 dnia (SD: 15,31) w trakcie sezonu pylenia.
<u>Interwencja:</u>
Oralair 300 IR
o dawkowanie: 1 raz dziennie, przyjmowany podjęzykowo,
o rozpoczęcie: 4 miesiące przed sezonem pylenia
<u>Komparator:</u> placebo
<u>Populacja ITT:</u> niezachowana, populacja FAS+ (ang. Full Analysis Set) - wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego oraz mieli co najmniej jeden pomiar CS (ang. Combined Score, łączny wynik obejmujący nasilenie objawów i stosowanie leków droaźnych) w okresie pylenia podczas leczenia.</td>
<td>• ≥12 pkt w skali RRTSS,
• FEV1 ≥ 80% wartości należnej.
<u>Kryteria wykluczenia:</u>
• alergia potwierdzona dodatnim wynikiem testu skórnego na pyłek jakiejkolwiek innej endemicznej trawy występujący w danym regionie podczas sezonu pylenia (w tym Cynodon dactylon, Paspalum notatum, Sorghum halepense),
• klinicznie istotne objawy innej alergii, które potencjalnie mogą nachodzić na objawy w trakcie pylenia traw (alergia na drzewa, roztocze, pleśń),
• chorzy ze współwystępującą astmą leczeni lekami innymi niż β2- agoniści.
<u>Liczebność FAS:</u>
• Oralair 300 IR: N=210
• PLC: N=228
<u>Utrata pacjentów z badania:</u>
Oralair 300 IR vs PLC:
• ogółem: 11,16% vs 7,08%
• AE: 15% vs 2%
• wycofanie zgody pacjenta: 1,72% vs 2,50%
• utrata z okresu obserwacji: 2,15% vs 0,83%
• nieprzestrzeganie zapisów protokołu: 0,86% vs 0,0%
• wycofanie na wniosek sponsora lub według uznania badacza: 0,0% vs 1,25%
• ciąża: 0,0% vs 1,25%
• inne: 0,0% vs 0,42%
<u>Charakterystyka wyjściowa populacji FAS (wybrane parametry):</u>
<table>
<tr><th>Parametr</th><th>PLC</th><th>300 IR</th></tr>
<tr><td>Wiek (lata) średnia (SD)</td><td>37,6 (11,64)</td><td>36,8 (11,27)</td></tr>
<tr><td>Kobiety (%)</td><td>54,8</td><td>51,9</td></tr>
<tr><td>Czas trwania ARC (lata) (SD)</td><td>23,4 (12,8)</td><td>22,3 (12,8)</td></tr>
<tr><td>Chorzy z astmą (%)</td><td>21,9</td><td>18,3</td></tr>
<tr><td>Chorzy z alergią poliwalentną (%)</td><td>76,8</td><td>79,0</td></tr>
</table></td>
<td>• średni dzienny RMS w sezonie pylenia,
• średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS)
• średnia nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS,
• stężenie poziomu immunoglobulin IgE i IgG4,
• jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusz RQLQ;
• ogólna ocena skuteczności leczenia przez pacjenta.
<u>Bezpieczeństwo:</u>
• przerwanie leczenia,
• ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane (TEAEs)</td>
</tr>
</table>

Skróty: ARTSS - średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ang. average rhinoconjunctivitis total symptom score); RTSS - skala do oceny nasilenia objawów (ang. rhinoconjunctivitis total symptom score) IR - ; IgE – Immonoglobulina E; ITT – Intention-to-treat; FAS – Full Analysis Set; AAdSS - Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (ang. average adjusted symptom score); RQLQ - kwestionariusz jakości życia używany w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek.; TEAEs – zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia; CS - miara stosowana w badaniach nad alergiczną chorobą dróg oddechowych, która łączy ocenę nasilenia objawów (SS) oraz ocenę ilości i rodzaju leków przyjmowanych w celu łagodzenia objawów (MS);

* dodane przez analityka Agencji na podstawie publikacji Wahn 2009;

** wnioskodawca w ramach AKL wyodrębnił wyniki uzyskane dla produktu leczniczego Oralair 300 IR vs placebo ;

*** dodane przez analityka Agencji na podstawie publikacji Didier 2007;

 # zgodnie z danymi przyjętymi w nieopublikowanym protokole badania, wartość punktów w skali RTSS na poziomie 14 ma przełożenie na postać umiarkowaną do ciężkiej ANNiS. Średnia RTSS w wyjściowym pomiarze (ang. baseline) była wyższa niż 14 pkt.

wnioskodawca przedstawił wyniki w AKL dla schematu podania Oralair 300 IR 4 miesiące przed sezonem pylenia

^ liczebność populacji (łączna) stosująca produkt leczniczy Oralair 100 IR, Oralair 300 IR, Oralair 500 IR oraz placebo;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 14.4.1.1 AKL Wnioskodawcy.

Ocena heterogeniczności porównania pośredniego

W ocenie Wnioskodawcy, populacja uczestników uwzględnionych w badaniach analizowanych na potrzeby porównania pośredniego charakteryzowała się wysoką homogenicznością pod względem kryteriów włączenia, obejmujących obecność alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek indukowanych przez pyłki traw oraz dodatni wynik testu skórnego. Kryteria wykluczenia były częściowo zbieżne w większości badań (np. ciężka postać astmy, wcześniejsza immunoterapia), z wyjątkiem badania Brewczynski 1999, w którym nie zostały one jednoznacznie określone, co może wskazywać na heterogeniczność w tym zakresie.

Nie stwierdzono istotnych różnic w okresie obserwacji – w analizowanych badaniach faza randomizowana trwała jeden sezon pylenia traw. Różnice w długości obserwacji długoterminowej nie wpływały na analizę pośrednią, ponieważ dane z lat kolejnych nie zostały uwzględnione.

Pod względem metodologii prowadzenia badań, w tym sposobu randomizacji, zaślepienia oraz analizy danych (populacje ITT/FAS), badania dotyczące Oralair wykazywały wysoką jednorodność oraz jakość raportowania. Badanie dla Purethal (Brewczynski 1999) charakteryzowało się natomiast wyraźną heterogenicznością metodologiczną, z uwagi na brak informacji o randomizacji i zaślepieniu, małą próbę (20 pacjentów) oraz ograniczone dane dotyczące analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

W zakresie punktów końcowych zaobserwowano różnice definicyjne oraz poziom szczegółowości raportowania, wynikające m.in. z czasu przeprowadzenia badań (lata 90. vs lata 2007–2013). W związku z tym przyjęto metodę standaryzowanej różnicy średnich (SMD) w celu ujednolicenia porównywanych efektów.

Nie zidentyfikowano istotnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej uniemożliwiającej wykonanie analizy pośredniej, co pozwoliło na zastosowanie metody Buchera dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa Oralair względem Purethal.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 6.2 AKL Wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono opis skal użytych we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach RCT.

Tabela 14 Charakterystyka skali zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy

Nazwa skali	Opis skali
RTSS (ang. *Rhinoconjunctivitis Total Syndrom Score*), średni wynik uzyskany ze skali całkowitego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek	Skala RTSS (ang. *Rhinoconjunctivities Total Syndrom Score*) nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek (ARC) opiera się na ocenie sześciu objawów towarzyszących alergicznemu nieżytowi nosa i zapaleniu spojówek: • świąd nosa, • kichanie, • wyciek wydzieliny z nosa, • zatkanie nosa, • łzawienie, • swędzenie spojówek. Ocenia się je w skali od 0 do 3 (0 - brak objawów, 1 - objawy łagodne, łatwo tolerowane, 2 - objawy o nasileniu umiarkowanym, 3 - objawy o nasileniu ciężkim, trudne do tolerowania, mające wpływ na życie codzienne, spanie). Wynik otrzymywany w skali RTSS mieści się w przedziale od 0 do 18 punktów. Im wyższy wynik, tym większe nasilenie objawów.
RMS lub MS (ang. (*Rescue) Medication Score*), współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie	MS ocenia ilość stosowanych leków łagodzących objawy pomimo stosowanej immunoterapii. Każdemu typowi leku przypisuje się liczbę punktów: • 0 pkt – danego dnia nie zastosowano żadnego leku objawowego, • 1 pkt – danego dnia zastosowano lek przeciwhistaminowy (donosowo, do oczu, doustnie) lub bronchodylator, • 2 pkt – danego dnia zastosowano glikokortykosteroid (donosowo, wziewnie), • 3 pkt – danego dnia zastosowano glikokortykosteroid doustny. Suma dzienna lub tygodniowa punktów tworzy Medication Score (MS). Im wyższy wynik, tym doraźne zużycie leków objawowych było większe.
AAdSS (ang. *Adjusted Symptom Score*), średnie nasilenie objawów skorygowane zużyciem leków	AAdSS (ang. *Average Adjusted Symptom Score*) ocenia średnie nasilenie objawów za pomocą skali RTSS, które jest skorygowane zużyciem leków (MS, ang. medication score). Jest średnią z wartości

Nazwa skali	Opis skali
	AdSS z każdego dnia, dla którego była dostępna taka dana. Przyjmuje wartości od 0 do 18 punktów. Im wyższy wynik, tym łączne nasilenie objawów oraz zużycie leków u danego pacjenta jest większe. Nasilenie objawów skorygowane zużyciem leków jest wyliczane za pomocą algorytmu: • pierwszego dnia AdSS oraz RTSS są równe: $AdSS_1=RTSS_1$ • jeśli pacjent wziął lek objawowy dnia (*d*-1) oraz dnia *d* wtedy: $AdSS_d=RTSS_d$ • jeśli pacjent wziął lek objawowy dnia *d* wtedy: $AdSS_d=max(RTSS_d, AdSS_{d-1})$, oraz $AdSS_{d+1}=max(RTSS_{d+1}, AdSS_d)$ Jeśli brakuje danej dla $RTSS_d$, uznaje się, że nie ma również danej dla $AdSS_d$. Dodatkowo, jeżeli pacjent wziął lek objawowy dnia *d* oraz brakuje danej dla $RTSS_{d-1}$ wtedy $AdSS_d=RTSS_d$.
CS (ang. *Combined Score*), średnia nasilenia objawów i zużycia leków	Punkt końcowy opisujący łącznie dzienny stopień objawów oraz zużycie leków objawowych, w sezonie pylenia. Obliczany jest ze wzoru: CS=[(RTSS/6)+RMS]/2. Wskaźnik ten może przyjmować wartości od 0 do 3 pkt. Im wyższy wynik, tym łączne nasilenie objawów oraz zużycie leków u danego pacjenta jest większe.
RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*), kwestionariusz dotyczący jakości życia osób z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek	Kwestionariusz jakości życia osób z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek do oceny problemów z funkcjonowaniem (fizyczne, emocjonalne, społeczne, zawodowe), które są najbardziej uciążliwe dla osób (w wieku 17-70 lat) z sezonowym lub całorocznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, zarówno o podłożu alergicznym, jak i niealergicznym. Kwestionariusz składa się z 28 pytań umieszczonych w 7 blokach (ograniczenie aktywności, problemy ze spaniem, objawy ze strony nosa, objawy ze strony oczu, objawy niezwiązane z nosem/oczami, problemy praktyczne oraz funkcjonowanie emocjonalne). Pacjent odwołuje się do tego, jak uciążliwe były objawy alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w ciągu ostatniego tygodnia, przypisując każdemu pytaniu wartość od 0 do 6 (0 - brak zaburzenia, 6 - ciężkie zaburzenie). W populacji dziecięcej i młodzieżowej jakość życia oceniana jest odpowiednio z wykorzystaniem kwestionariuszy PRQLQ (Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) oraz Adolescent RQLQ, które dostosowane są do wieku respondentów. W odróżnieniu od wersji dla dorosłych, nie obejmują one oceny wpływu objawów alergii na pracę zawodową, obowiązki domowe czy aktywność seksualną, a zamiast tego koncentrują się na takich aspektach życia codziennego jak nauka, sen, zabawa, aktywność fizyczna oraz podstawowe emocje i relacje z rówieśnikami. Wynik kwestionariusza RQLQ jest średnią ze wszystkich 28 odpowiedzi (można również obliczać średnie dla każdego z ocenianych bloków). Im wyższy wynik, tym większy negatywny wpływ objawów nieżytu nosa i zaplenia spojówek na jakość życia pacjenta.

Źródło: AWA Oralair 2015

Charakterystyka uwzględnionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych Dranitsaris 2014 oraz Di Bona 2024 przedstawiona została w tabeli nr 4 AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań z randomizacją uwzględnionych w AKL wykorzystując skalę Jadada (5/5 punktów) oraz narzędzie RoB2 (Cochrane Risk of Bias 2). Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z 5 domen w badaniach dotyczących produktu leczniczego Oralair 300 IR (V052, V034, V053, V061), w przypadku badania dot. komparatora Purethal (Brewczynski 1999) zidentyfikowano wysokie ryzyko błędu systematycznego wynikające z procesu randomizacji (losowy przydział pacjentów, brak danych dot. metody randomizacji, brak informacji czy parametry wyjściowe pacjentów pomiędzy grupami były zrównoważone), brak wyników dot. analizowanego punktu końcowego dla wszystkich/ prawie wszystkich zrandomizowanych pacjentów, ocena nasilenia objawów przeprowadzana w sposób subiektywny. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną przeprowadzoną przez Wnioskodawcę.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do AKL wg Cochrane

Domena	V052	V034	V053	V061	Brewczynski 1999
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie	niskie	niskie	niskie	pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	niskie	niskie	niskie	niskie	pewne zastrzeżenia

Domena	V052	V034	V053	V061	Brewczynski 1999
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie

Ocenę badań RWE przeprowadzono przy pomocy skali NICE: badania Eberle 2014, Pfaar 2015, Shah/Hosseini 2015/Shah-Hosseini 2017 oraz Klein 2021 uzyskały 7/8 punktów (nie stwierdzono, że pacjenci włączani zostali do badania kolejno). Badanie Antolin-Amerigo 2017 uzyskało 6/8 punktów (badanie retrospektywne; nie stwierdzono, że pacjenci włączani zostali do badania kolejno).

Ocenę badań RWE Zielen 2018/ Dellivier 2017 przeprowadzono za pomocą skali Newcastle-Ottawa-Scale (NOS). Badania te uzyskały maksymalną liczbę punktów (4/4) w części „dobór pacjentów", w zakresie czynników zakłócających przyznano 1 z 2 możliwych punktów, natomiast w części oceny efektów zdrowotnych badania uzyskały 1 z 3 możliwych punktów (brak obiektywnej oceny punktów końcowych oraz brak opisu pacjentów utraconych z badania).

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR-2. Jakość przeglądu Di Bona 2024 oceniono jako umiarkowaną, a Dranitsaris 2014 jako krytycznie niską.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 15.5 AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Niższa niż w przypadku badań dla Oralair, jakość badania Brewczynski 1999 (…): 1) niewielka liczebność próby; 2) krótszy niż w przypadku Oralair czas trwania badania (dane porównawcze dostępne jedynie dla 1 roku w badaniu Brewczynski 1999 vs wyniki dla lat 1-3 w próbach oceniających efektywność Oralair); 3) rozbieżności w definicjach i sposobie raportowania uzyskanych efektów (w porównaniu z badaniami dla Oralair); 4) zbyt mało dokładny sposób prezentacji części otrzymanych efektów, utrudniającej agregację danych i ich wykorzystanie w ramach planowanego porównania pośredniego; 5) skąpe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii. Istniejące rozbieżności można częściowo tłumaczyć różnicą w czasie przeprowadzenia włączonych prób klinicznych. Badania dla Oralair opublikowane zostały w latach 2007-2015, podczas gdy wyniki badania po stronie komparatora upubliczniono w 1999 roku.*

Komentarz analityków Agencji: Badanie Brewczyński 1999, charakteryzujące się wysokim ryzykiem błędu systematycznego (wg narzędzia RoB2), oceniające obrany przez wnioskodawcę komparator Purethal vs placebo, uwzględniało jedynie 20 osób. Przy czym, w ocenie Wnioskodawcy: *wielkość prób w badaniach bezpośrednio porównujących Oralair vs PLC była odpowiednio duża, aby wykazać różnice pomiędzy ocenianymi/porównywanymi interwencjami* (co najmniej 100 pacjentów w każdym ramieniu – badania V052, V034, V053 oraz ponad 200 w badaniu V061). Dodatkowo, w analizie pośredniej zakres oceny skuteczności, a zwłaszcza bezpieczeństwa interwencji w porównaniu do komparatora był ograniczony i obejmował odpowiednio dwa punkty końcowe.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- *W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych randomizowanych badaniach klinicznych (…) można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nich analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych (z wyjątkiem wieku: do badania V052 kwalifikowano dzieci i młodzież, natomiast do pozostałych prób pacjentów dorosłych) i klinicznych.*

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Oralair względem komparatora Purethal w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez*

zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw wśród dzieci (w wieku powyżej 5 lat), młodzieży oraz dorosłych do 65 roku życia z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw (…)

Komentarz analityków Agencji:

Za istotne ograniczenie analizy należy uznać fakt, że główne źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii produktem Oralair pochodzi z badań porównujących ten produkt z placebo, a nie bezpośrednio z produktem leczniczym Purethal, natomiast w przypadku leku Purethal przeprowadzono porównanie pośrednie z Oralair poprzez placebo.

- *Pod względem metodologicznym badania: Wahn 2009* (V052*), Didier 2007 (*V034*), Didier 2011 (*V053*) oraz Cox 2012* (V061) *prezentują najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (…) i zostały one wybrane jako główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej.*
- *Ze względu na rozbieżności w definiowaniu punktów końcowych dotyczących skuteczności pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu dla Oralair, a próbą kliniczną przedstawioną w przeglądzie dla produktu Purethal, jako metody w ramach prowadzonego porównania pośredniego do oceny efektów leczenia (zmienne ciągłe) użyto standaryzowanej różnicy średnich.*
- *Część danych odczytywano z wykresu (m.in. wartości SE z Didier 2011 dla punktów końcowych: średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS); zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie - RMS), średnia nasilenia objawów i zużycia leków - CS) co może wiązać się z niepewnością w zakresie precyzji odczytanych wyników.*
- *W ramach przeglądu zidentyfikowano wiele doniesień na temat efektywności praktycznej Oralair podawanego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. Z uwagi na obszerność takich danych na potrzeby niniejszej analizy wybrano badania porównawcze (vs brak AIT) oraz nieporównawcze, o największej liczbie pacjentów, którym podano Oralair, a tym samym najbardziej reprezentatywne w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.*
- *Analiza heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego wskazuje na istnienie niewielkiej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla Oralair, a badaniem dla produktu Purethal. Dopatrzono się przede wszystkim istotnych różnic w zakresie liczebności prób w badaniach włączonych do porównania pośredniego na niekorzyść badania dla reprezentanta SCIT. Istnieją również różnice w definiowaniu oraz sposobie raportowania uzyskanych w badaniach efektach klinicznych, co wpłynęło na końcową ilość danych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego.*

Komentarz analityków Agencji: Należy też zwrócić uwagę na fakt, że pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego występowały istotne różnice, w tym bardzo mała liczebność próby w badaniu dla Purethal (SCIT; n = 20) względem badań dla Oralair (≥100 pacjentów w każdym ramieniu). Różnice dotyczyły również sposobu definiowania i raportowania punktów końcowych, co ogranicza porównywalność i wpłynęło na zakres danych możliwych do uwzględnienia w analizie pośredniej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca zwrócił również uwagę na to, że *wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne po stronie Oralair* są odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane i wieloośrodkowe. Przy czym należy zauważyć, że jedno z uwzględnionych badań klinicznych zostało przeprowadzone w populacji dorosłych 18-65 lat, wyłącznie w ośrodkach zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych (V061), podczas gdy pozostałe realizowano w populacji europejskiej, w tym m.in. w ośrodkach w Polsce. Różnice w składzie i sezonowości ekspozycji na pyłki, cechach demograficznych i etnicznych populacji, a także w praktyce klinicznej i dostępności leczenia mogą wpływać na ocenę skuteczności oraz możliwość uogólnienia wyników na populację lokalną.
- W czterech badaniach RCT dotyczących produktu leczniczego Oralair jasno określono kryteria włączenia odnoszące się do stopnia nasilenia alergicznego nieżytu nosa, definiując go jako postać umiarkowaną lub ciężką, potwierdzoną obecnością m.in. swoistych przeciwciał IgE w klasie co najmniej 2. W przypadku wnioskowanego wskazania nie uwzględniono tego kryterium, a dodatkowo nie określono również minimalnego czasu trwania objawów alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek, który w badaniach RCT stanowił warunek kwalifikacji (co najmniej 2 lata). W związku z powyższym, populacja

wnioskowana jest szersza względem populacji w analizowanych badaniach klinicznych, niemniej jest nadal zgodna w zakresie zarejestrowanego wskazania określonego w ChPL.

- Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił wyniki dla produktu Oralair vs placebo w populacji dorosłych na podstawie trzech badań RCT (V034, V053 oraz V061). Spośród nich jedynie badanie V061 dopuszczało udział pacjentów w wieku do 65 lat (górna granica wieku w badaniu V034 wynosiła 45 lat, a w V053 – 50 lat). W badaniu V061 średnia wieku uczestników w obu ramionach wynosiła ok. 37 lat. W badaniu porównującym Purethal z placebo średnia wieku w obu ramionach wynosiła ok. 20-24 lata (brak zdefiniowanego wieku w kryteriach włączenia do badania).

  Zróżnicowanie wieku w populacjach analizowanych w ramach porównania pośredniego oraz ograniczona reprezentacja osób starszych/ młodszych mogą mieć wpływ na możliwość uogólnienia wyników na populację pacjentów odpowiednio w wieku ≥50 lat oraz populację pediatryczną.

- *W ramach porównania pośredniego porównywano uzyskane efekty zdrowotne (skuteczność) dla tych samych okresów leczenia (np. rok I vs rok I), podczas gdy dla bezpieczeństwa bez względu na czas leczenia.*

Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z zapisami w ChPL, optymalna długość immunoterapii alergenowej to minimum 3 lata, co jest niezbędne do uzyskania utrwalonego efektu klinicznego po zakończeniu leczenia. Jednocześnie podkreśla się, że brak klinicznego efektu w pierwszym sezonie pylenia stanowi przesłankę do przerwania leczenia.

- W analizie nie uwzględniono porównania Oralair z innymi technologiami SLIT, które są obecnie oceniane (Starolar 300) lub były wcześniej oceniane (Grazax) przez Agencję we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego. Na dzień złożenia wniosku refundowany był jedynie Purethal (SCIT), natomiast od 1 lipca 2025 r. refundacją objęto również Grazax (SLIT w populacji pediatrycznej). Brak takiego porównania utrudnia pełną ocenę relatywnej wartości terapeutycznej Oralair.

  W odpowiedzi na pismo OT.423.0.4.2025.2.PZ dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych, Wnioskodawca odniósł się do uwag Agencji dotyczących włączenia do analizy klinicznej dodatkowego komparatora m.in. produktu Grazax. W uzasadnieniu wskazano, że „zarówno produkt Grazax, jak i produkt Oralair należą do grupy leków stosowanych w immunoterapii alergenowej drogą podjęzykową (SLIT), to istnieją istotne różnice w zakresie składu alergenowego, harmonogramu leczenia, profilu klinicznego oraz populacji docelowej, które stanowią elementy wyraźnie różnicujące te dwa produkty lecznicze". Niemniej, należy zauważyć, że dla części populacji wskazania są tożsame.

- Większość pacjentów we włączonych badaniach RCT – V052, V034, V053, V061 była uczulona nie tylko na pyłki traw, ale również inne alergeny (alergia poliwalentna), co mogło zaburzać wyniki analiz. Ponadto, we wszystkich badaniach włączonych do analizy brakowało pomiaru oraz kontroli ekspozycji na pyłki traw u poszczególnych chorych, różniącego się nie tylko ze względu na występowanie sezonu pylenia traw, ale także m.in. zamieszkiwany teren miejski/wiejski, stosowanie filtrów pyłków w autach i klimatyzacje. Inne czynniki takie jak np.: częste przebywanie na dworze, szczególnie w bliskości obszarów pylenia traw, otwierania okien w ciągu dnia czy suszenie prania na zewnątrz również mogły zakłócać wyniki badań (Szczeklik 2022).
- W badaniu V052 (populacja pediatryczna) nie oceniano jakości życia.
- Nie zidentyfikowano badań klinicznych oceniających efektowność kliniczną wybranych komparatorów z placebo w populacji dzieci. Badanie Brewczynski uwzględnia tylko populację dorosłych, należy też zwrócić uwagę na ograniczenie porównania pośredniego, w którym badania dla leku Oralair obejmują populację zarówno dorosłych jak i dzieci.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Oralair vs Purethal (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono 4 badania RCT porównujące skuteczność Oralair 300 IR vs placebo (V052, V034, V053 oraz V061) oraz jedno badanie RCT dot. komparatora Purethal vs placebo (Brewczynski 1999).

Średni czas trwania leczenia Oralair 300 IR w badaniu V052 (populacja 5-17 lat) trwał 112,6 ± 10,1 dni, z czego 38,6 ± 16,2 dni w okresie pylenia. W przypadku badań uwzględniających stosowanie Oralair 300 IR w populacji dorosłych, średni czas leczenia w badaniu V053 wynosił 166, 172 i 171 dni odpowiednio w latach 1, 2 i 3 badania[18], w badaniu V061 - 126,6 ± 10,81 dni przed okresem pylenia oraz 42,8 ± 15,31 dni w trakcie sezonu pylenia, oraz V034 - od 121,4 ± 31,1 do 128,6 ± 15,4 dni przed okresem pylenia[19] oraz 29,5 ± 9,5 dni w okresie pylenia.

W ramach porównania pośredniego, nie odnotowano IS różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do redukcji nasilenia objawów oraz zużycia leków stosowanych doraźnie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16 Analiza skuteczności Oralair vs Purethal dla 1. roku leczenia – porównanie pośrednie

Badanie	N	Interwencja	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie Oralair vs Purethal	
			Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy		SMD (95% CI)	Wartość p
					SMD (95% CI)	Wartość p		
Nasilenie objawów (SS)								
V052	131	Oralair	3,25 (2,860)	-0,43 (-0,68; -0,19)	**-0,29 (-0,44; -0,14)***	**<0,0001**	0,69 (-0,32; 1,70)	0,182
	135	PLC	4,51 (2,931)					
V034	136	Oralair	3,58 (2,98)	-0,43 (-0,67;-0,20)				
	148	PLC	4,93 (3,23)					
V053	188	Oralair	3,84 (3,15)	-0,14 (-0,34; 0,06)				
	205	PLC	4,31 (3,44)					
V061	208	Oralair	3,21 (4,54)	-0,21 (-0,40;-0,02)				
	228	PLC	4,16 (4,51)					
Brewczynski 1991	10	Purethal	59,5 (32,4)	-0,98 (-1,97;0,02)	-0,98 (-1,97;0,02)	-		
	8	PLC	122,4 (85,13)					
Zużycie leków stosowanych doraźnie (MS)								
V052	131	Oralair	0,60 (0,611)	-0,30 (-0,54; -0,06)	**0,26 (-0,37; -0,16)****	**<0,001**	0,49 (-0,48; 1,47)	0,323
	135	PLC	0,79 (0,647)					
V034	136	Oralair	0,28 (0,39)	-0,34 (-0,57;-0,10)				
	148	PLC	0,43 (0,49)					
V053	188	Oralair	0,49 (0,69)	-0,22 (-0,42; -0,02)				
	205	PLC	0,63 (0,57)					
V061	208	Oralair	0,11 (0,39)					

[18] w badaniu oceniano skuteczność leku podanego 2 i 4 miesiące przed okresem pylenia; wnioskodawca w ramach AKL przedstawił wyniki dla wariantu stosowania Oralair 300 IR 4 miesiące przed okresem pylenia;

[19] zgodnie z publikacją Didier 2007,

Badanie	N	Interwencja	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie Oralair vs Purethal	
			Średnia (SD)	SMD (95% CI)	Wynik metaanalizy		SMD (95% CI)	Wartość p
					SMD (95% CI)	Wartość p		
	228	PLC	0,20 (0,39)	-0,23 (-0,42;-0,04)				
Brewczynski 1991	10	Purethal	17,2 (10,4)	-0,76 (-1,73; 0,22)	-0,76 (-1,73; 0,22)	-		
	8	PLC	36,8 (35,46)					

SMD – standaryzowana różnica średnich; PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe;

** wyniki testu na heterogeniczność: Test Q Cochrana = 5,55, (df = 2), p = 0,136;*

*** wyniki testu na heterogeniczność: Test Q Cochrana = 0,75 (df = 2), p = 0,861*

Porównanie bezpośrednie Oralair vs placebo

Wyniki po I roku leczenia (jeden sezon pylenia)

W grupie Oralair vs placebo raportowano IS redukcję średniego nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS) zarówno w populacji w wieku 5-17 lat (V052) oraz w dwóch badaniach przeprowadzonych w populacji dorosłej (V034, V061). IS różnic pomiędzy Oralair 300 IR vs PLC nie odnotowano jedynie w przypadku badania V053 (populacja dorosłych).

We wszystkich 4 włączonych do analizy badaniach porównujących Oralair 300 IR vs placebo, w grupie Oralair odnotowano również IS redukcję: zużycia leków objawowych stosownych doraźnie (RMS), średniego nasilenia objawów i zużycia leków (CS)[20] oraz średniego nasilenia objawów skorygowanych zużyciem leków (AAdSS)[21].

Metaanaliza[22] obejmująca 4 badania RCT wykazała IS redukcję średniego nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS w grupie Oralair vs PLC, a także IS zmniejszenie współczynnika RMS i CS.

Wyniki po II. i III. roku leczenia (raportowane w badaniu V053)

IS różnice na korzyść Oralair 300 IR vs placebo wykazano dla redukcji średniego nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS), RMS i CS w 2. i 3. roku leczenia a także dla AAdSS w trzecim roku leczenia[23].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Analiza skuteczności Oralair vs placebo – porównanie bezpośrednie

Badanie	Interwencja	Liczba osób	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	Metaanaliza WMD [95% CI]
Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)							
V052	Oralair	131	3,25 (2,860)	**-1,13# (-1,80; -0,46)**	**<0,001**	**-28,0%**	**-0,92 (-1,35;-0,63) p<0,001**
	PLC	135	4,51 (2,931)				
V034	Oralair	136	3,58 (2,98)	**-1,39# (-2,09; -0,69)**	**<0,001**	**-28,2%***	
	PLC	148	4,93 (3,23)				
V061	Oralair	208	3,21* (4,54**)	**-0,95# (-1,59; -0,31)**	**0,004***	**-22,9%**	
	PLC	228	4,16* (4,51**)				
V053 – 1. rok	Oralair	188	3,84* (0,23)^^	-0,47** (-1,12;0,18)	0,157	-11,0%	
	PLC	205	4,31* (0,24)^^				
V053 – 2. rok	Oralair	160	2,61* (0,23)^^	**-1,20** (-1,91;-0,49)**	**<0,001**	**-31,4%**	-
	PLC	172	4,31* (0,28)^^				

[20] Punkt końcowy raportowany w badaniu V034, V053 oraz V061

[21] Punkt końcowy przedstawiony w badaniu V061 oraz V053 (trzeci rok leczenia);

[22] Metaanalizy nie przeprowadzono dla punktu końcowego obejmującego średnie nasilenie objawów skorygowane zużyciem leków (AAdSS);

[23] nie obliczano dla 2. roku leczenia

Badanie	Interwencja	Liczba osób	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica	Metaanaliza WMD [95% CI]
V053 – 3. rok	Oralair	149	2,67* (3,63*)	**-1,37** (-2,03; -0,71)**	**<0,001^**	**-33,9%**	-
	PLC	165	4,03* (3,71*)				
Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)							
W052	Oralair	131	0,60 (0,611)	-0,20* (-0,34; -0,06)	**0,014**	**-**	**-0,13 (-0,15;-0,07) p<0,001**
	PLC	135	0,79 (0,647)				
V034	Oralair	136	0,28 (0,39)+	**-0,15* (-0,25; -0,05)**	**0,004**	**-34,9%***	
	PLC	148	0,43 (0,49)+				
V061	Oralair	208	0,11* (0,39**)	**-0,09 (-0,15; -0,04)**	**0,016**	**-46,5%**	
	PLC	228	0,20* (0,39**)				
V053 – 1. rok	Oralair	188	0,49 (0,047^)	**-0,14** (-0,24;-0,04)**	**0,007**	**-22,5%**	
	PLC	205	0,63 (0,021^)				
V053 – 2. rok	Oralair	160	0,26 (0,039^)	**-0,23 (-0,34;-0,12)**	**<0,001**	**-46,6%**	-
	PLC	172	0,49 (0,040^)				
V053 – 3. rok	Oralair	149	0,31* (0,51**)	**-0,16 (-0,28; -0,05)**	**0,006**	**-33,4%**	-
	PLC	165	0,47* (0,53**)				
Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS)							
V034	Oralair	136	0,44 (0,36*)	**-0,19* (-0,28; -0,10)**	**<0,001**	**-30,2%***	**-0,15 (-0,19;-0,10) p<0,0001**
	PLC	148	0,63 (0,39*)				
V061	Oralair	208	0,32* (0,48)	**-0,13 (-0,22; -0,04)**	**0,005**	**-28,2%**	
	PLC	228	0,45* (0,48)				
V053 – 1. rok	Oralair	188	0,56 (0,031^^)	**-0,11 (-0,21;-0,01)**	**<0,005**	**-16,4%**	
	PLC	205	0,67 (0,039^^)				
V053 – 2. rok	Oralair	160	0,35 (0,031^^)	**-0,21 (-0,31;-0,11)**	**<0,0001**	**-38,0%**	-
	PLC	172	0,56 (0,039^^)				
V053 – 3. rok	Oralair	149	0,31 (0,032^^)	**-0,19 (-0,28;-0,10)**	**<0,0001**	**-38,3%**	-
	PLC	165	0,50 (0,03^^)				
Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS)							
V061	Oralair	208	3,48* (5,0**)	**-1,25 (-1,95; -0,54)**	<0,001	26,3%	-
	PLC	228	4,73* (4,98**)				
V053 – 3. rok	Oralair	149	3,46 (3,625) 3,39*	**-1,81 (-2,61; -1,02)**	<0,001	34,8%**	-
	PLC	165	5,28 (3,942) 5,21*				

Skróty: PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe; MD – różnica średnich; WMD – ważona różnic średnich;

* obliczone metodą najmniejszych kwadratów;

** obliczone przez Wnioskodawcę;

^ wyniki przed stawione dla populacji ITT

^^ *dane dla SE odczytane zostały z wykresu*;

wartości podane w publikacji dot. badania;

Jakość życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżytu nosa i zapalenia spojówek (RQLQ)

IS redukcję w zakresie punktu końcowego dot. jakości życia ocenianej za pomocą skali RQLQ odnotowano w grupie Oralair vs PLC, co wskazuje na poprawę ocenianej jakości życia. Efekt ten wykazano w trzech badaniach przeprowadzonych w populacji dorosłej (V034, V053, V061).

IS spadek wartości w skali RQLQ (poprawa ocenianej jakości życia) dla Oralair vs PLC obserwowano również w kolejnych latach trwania leczenia (II. i III. rok – badanie V053)

W badaniu V052 (populacja pediatryczna) nie raportowano wyników dot. jakości życia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18 Ocena jakości życia według kwestionariusza standaryzowanego dla nieżytu nosa i zapalenia spojówek (RQLQ) podczas szczytu sezonu pylenia[24]

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p	Względna różnica	Metaanaliza	
							WMD (95% CI)	p
V034	Oralair	131	-*	-0,27 (-0,37; -0,17)	<0,0001	-	-0,28 (-0,37; -0,20)	<0,0001
	PLC	135	-*					
V061	Oralair	136	1,25**	-0,32 (-0,55; -0,10)	0,0042	-		
	PLC	148	1,58**					
V053 – 1. rok	Oralair	208	-*	-0,31 (-0,50; -0,12)	0,0015	-18,5%		
	PLC	228	-*					
V053 – 2. rok	Oralair	188	-*	-0,39 (-0,61; -0,17)	<0,0001	-27,0%		
	PLC	205	-*					
V053 – 3. rok	Oralair	160	-*	-0,43 (-0,64; -0,19)	0,0003	-30,4%	-	-
	PLC	172	-*				-	-

Skróty: MD – średnia różnica pomiędzy grupami (ang. mean difference), SD – odchylenie standardowe, PLC – placebo, WMD – ważona średnia różnica pomiędzy grupami;

* nie przedstawiono w publikacji/ publikacjach włączonych do przeglądu;

** wyznaczone metodą najmniejszych kwadratów;

 # brak definicji populacji przyjętej do oceny jakości życia; przyjęto że jest to populacja FAS (ang. Full Analysis Set).

Wyniki dla punktów końcowych dot. odsetka dni z użyciem leku objawowego, odsetka dni wolnych od objawów oraz złożonego punktu końcowego obejmującego odsetek dni wolnych od objawów i bez użycia leku objawowego przedstawiono odpowiednio w rozdz. 5.3.5, 5.3.6 oraz 5.3.7 AKL Wnioskodawcy.

Utrzymanie efektu leczenia (wyniki dla IV. i V. roku[25] raportowane w badaniu V053)

W 4. i 5. roku leczenia preparatem Oralair 300 IR w porównaniu z placebo wykazano IS zmniejszenie: średniego nasilenia objawów w skali RTSS (–21%, IV rok[26]), zużycia leków objawowych (–24,6% w IV roku; –33,8% w V roku), łącznego wskaźnika objawów i leczenia (–31,1% w IV roku; –28,1% w V roku) oraz średniego nasilenia objawów skorygowanego zużyciem leków (-22,9%, IV rok).

W grupie Oralair vs PLC odnotowano również IS zmniejszenie wartości w skali RQLQ o 21,0% i o 32,8% odpowiednio po roku oraz po dwóch latach od zakończenia terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 7.3 AKL Wnioskodawcy.

Rzeczywista praktyka kliniczna

Antolin-Amerigo 2017

Przekrojowe, wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie obejmujące przerywany schemat przed- i okołosezonowego leczenia Oralair 300IR, prowadzone w Hiszpanii przez dwa sezony pylenia (2012 i 2013).

[24] w badaniach V053 oraz V061 wyniki raportowano w założonym środku sezonu pylenia;

[25] IV. oraz V. rok odnosi się odpowiednio do I. i II. roku po zakończeniu 3-letniego okresu leczenia preparatem Oralair 300 IR/ placebo

[26] Redukcja średniego nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS dla V. roku wyniosła 23,5% na korzyść produktu leczniczego Oralair 300 IR vs placebo, w publikacji Didier 2015 nie podano natomiast informacji odnośnie istotności statystycznej otrzymanych wyników;

Celem badania była ocena satysfakcji pacjentów oraz ich jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w trakcie stosowania leczenia.[27]

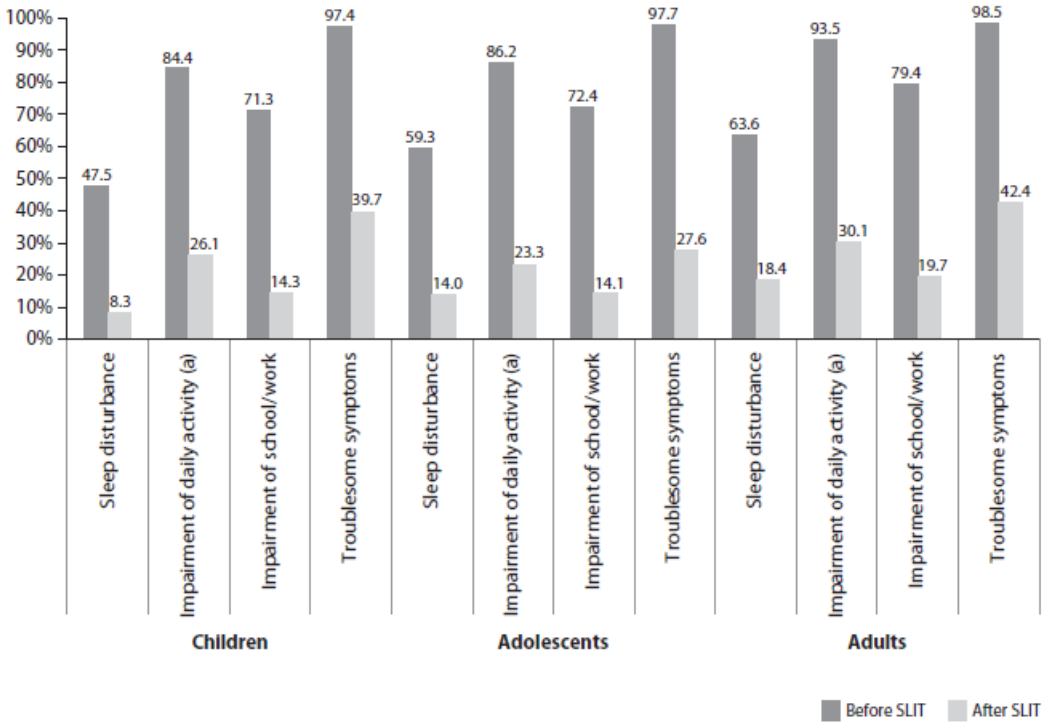
Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa i spojówek wywołanym pyłkiem traw, u których objawy nie były kontrolowane za pomocą leczenia objawowego, a którzy otrzymywali tabletkę Oralair 300 IR według przerywanego schematu przed- i okołosezonowego (przed i w trakcie poprzedniego sezonu pylenia traw, głównie wiosną i latem), kwalifikowali się do udziału w badaniu. Do badania włączono 591 pacjentów w wieku od 6-11 lat (~20% populacji badanej), 12-17 lat (~15% populacji badanej) oraz ≥18 r.ż. (~65% populacji badanej).

HRQoL[28]_oceniono za pomocą kwestionariuszy: Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) dla dorosłych, Adolescent RQLQ (AdolRQLQ) dla młodzieży oraz Paediatric RQLQ (PRQLQ) dla dzieci. U większości pacjentów objawy miały niewielki wpływ na jakość życia, co potwierdzają niskie średnie wyniki w kwestionariuszach HRQoL (1,40 ± 1,1 u dorosłych, 1,33 ± 1,1 u młodzieży oraz 1,15 ± 1,1 u dzieci). Dodatkowo, 26,5% pacjentów uzyskało wyniki w przedziale 0–0,5, co oznacza brak lub minimalne objawy alergii podczas stosowania preparatu Oralair 300 IR.

Zadowolenie z leczenia oceniano przy użyciu kwestionariusza ESPIA (ang. Satisfaction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy). W populacji dorosłych pacjentów uzyskano wysoki poziom satysfakcji z leczenia Olalair 300 IR (69,2 ± 23,7 pkt). Wysoką satysfakcję odnotowano także w zakresie ogólnej oceny terapii (75,4 ± 25,9 pkt) oraz relacji koszt–efekt (68,6 ± 28,4 pkt). Wyniki dla pacjentów pediatrycznych i młodzieży, ocenione eksploracyjnie z wykorzystaniem niewalidowanego narzędzia, wykazały zgodność kierunku efektu z obserwacjami w populacji dorosłej (dane niepublikowane).

Częstotliwość i nasilenie alergicznego nieżytu nosa i spojówek (ARC).

Objawy ARC przeszły z postaci przetrwałej na przerywaną u 60,9% pacjentów, a ich nasilenie zmniejszyło się do łagodnego u 49,1% pacjentów w przypadku stosowania Oralair 300 IR. We wszystkich grupach wiekowych odnotowano poprawę według kryteriów międzynarodowych wytycznych ARIA (ang. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), istotną statystycznie w zakresie ograniczeń codziennego funkcjonowania. Równocześnie zaobserwowano istotne zmniejszenie stosowania leków objawowych: doustnych i miejscowych leków przeciwhistaminowych oraz donosowych glikokortykosteroidów. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3 Występowanie objawów związanych z alergicznym nieżytem nosa (ARC) zgodnie z kryteriami ARIA przed i po leczeniu preparatem Oralair 300 IR w populacji dzieci, młodzieży i dorosłych – źródło: Antolin-Amerigo 2017.

[27] dodane przez analityka Agencji na podstawie publikacji Antolin-Amerigo 2017;

[28] im wyższy wynik tym gorsza jakość życia;

Wykres przedstawia odsetek pacjentów zgłaszających obecność określonych objawów klinicznych przed rozpoczęciem immunoterapii podjęzykowej (SLIT) oraz po jej zakończeniu. Oceniane objawy obejmują: zaburzenia snu, ograniczenia codziennej aktywności, ograniczenia w nauce lub pracy oraz występowanie objawów uznanych przez pacjentów za szczególnie uciążliwe.

Klein 2021

Otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe, podłużne, nieinterwencyjne badanie prowadzone u pacjentów od 5 r.ż. u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa i/ lub alergiczne zapalenie spojówek wywołane pyłkami traw lub, ze względu na reaktywność krzyżową pyłkiem żyta bądź innych zbóż. Obserwacja pacjentów trwała od jesieni/zimy 2012/2013 lub 2013/2014 do końca sezonu pylenia traw w 2013 lub 2014 roku, czyli około 6–9 miesięcy w ramach jednego cyklu leczenia.

883 pacjentów (223 w wieku 5-12 lat, 122 w wieku 13-17 lat oraz 538 w wieku 18-78 lat) było obserwowanych od momentu pierwszego podania preparatu Oralair 300 IR aż do zakończenia pierwszego roku leczenia, tj. jednego cyklu terapii przed- lub okołosezonowej.

Głównym celem badania było określenie ogólnego wskaźnika korzyści (and. Global Benefit Score) w skali PBI-AR[29]. Średni ważony globalny wynik PBI-AR[30] u dzieci określono na 2,61 ± 0,99 (95% CI: 2,46; 2,76), u młodzieży - 2,55 ± 1,04 (95% CI: 2,33; 2,77) oraz 2,43 ± 1,05 (95% CI 2,33–2,53) w populacji dorosłych. Odnotowano, że co najmniej minimalnie istotną klinicznie korzyść (≥1,0) raportowano u 94,6% dzieci, 90,7% młodzieży i 89,2% dorosłych. W analizach podgrup wykazano, że pacjenci z polialergią uzyskali IS wyższe globalne wyniki niż pacjenci monosensybilizowani (młodzież: 2,76 vs 2,17; p=0,010; dorośli: 2,53 vs 2,29; p = 0,028). Ponadto, u dorosłych bez współistniejącej astmy odnotowano wyższy poziom korzyści niż u chorych z astmą (2,50 vs 2,20; p=0,041).

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 8 AKL Wnioskodawcy.

Pfaar 2015

Nierandomizowane, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe (n=354), nieinterwencyjne badanie przeprowadzone w Niemczech oceniające bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność przed- i okołosezonowego leczenia podjęzykową terapią Olalair 300 IR. *Badanie przeprowadzono między wrześniem 2008 a grudniem 2009.* Immunoterapię podjęzykową u dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym pyłkami traw, zależnym od IgE z towarzyszącym zapaleniem spojówek, astmą lub bez tych objawów, u których uczulenie zostało potwierdzone dodatnim testem skórnym punktowym i/lub dodatnim mianem swoistego IgE wobec pyłków traw w surowicy, a także występowały klinicznie istotne objawy kwalifikowano do badania. 808 pacjentów *rozpoczęło badanie około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i kontynuowano je przez cały sezon.*

Poprawę objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek po leczeniu preparatem Oralair 300 IR zgłosiło 84,9% pacjentów z 576 włączonych do oceny skuteczności, w tym około 25% pacjentów pozostawało bezobjawowych. Brak zmiany odnotowano u 13,1% pacjentów, a pogorszenie u 2,1%. W przypadku objawów dot. oczu, poprawę uzyskało 76,8% pacjentów, z czego około 40% nie miało żadnych objawów. Dla objawów oskrzelowych i skórnych odsetki respondentów wyniosły odpowiednio 73,3% i 71,8%.

Odsetek pacjentów bez objawów nosowych wzrósł z 1,1% przed leczeniem do 20,9% po pierwszym sezonie terapii. Ciężkie objawy występowały jedynie u 0,7–5,4% pacjentów. Odsetek pacjentów niewymagających leczenia wzrósł z 14,8% do 46,0%. Redukcja ta dotyczyła wszystkich głównych klas leków, w tym doustnych i miejscowych leków przeciwhistaminowych oraz donosowych glikokortykosteroidów.

Poprawę ogólnego samopoczucia w trakcie terapii Oralair 300 IR zadeklarowało 86,7% pacjentów, co potwierdziło także 87,9% lekarzy prowadzących.

Shah-Hosseini 2015[31]/ Shah-Hosseinin 2017[32]

Otwarte, prospektywne, wielośrodkowe, jednoramienne, nieinterwencyjne badanie trwające dwa lata, przeprowadzone w Niemczech. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Oralair 300 IR w monoterapii, jak i w skojarzeniu z dodatkowymi terapiami. Główne kryterium włączenia stanowiła obecność choroby alergicznej natychmiastowego typu (alergii typu I według klasyfikacji Gella i Coombsa)

[29] wystandaryzowane narzędzie do oceny korzyści z leczenia z perspektywy pacjenta, łączące ważność indywidualnych celów terapeutycznych z oceną ich realizacji. Wynik ≥1,0 uznawany jest za minimalnie istotną klinicznie korzyść.

[30] ogólny wskaźnik korzyści dla dzieci i młodzieży ocenia się w skali PBi-AR-K;

[31] w badaniu przedstawiono dane z pierwszych 12 miesięcy badania;

[32] w badaniu przedstawione dane z drugiego roku badania;

potwierdzonej dodatnim wynikiem testu skórnego i/lub obecnością swoistego IgE wobec pyłków traw, przy jednoczesnym występowaniu klinicznie istotnych objawów alergicznych (takich jak nieżyt nosa i/lub zapalenie spojówek) w co najmniej dwóch poprzednich sezonach pylenia. Harmonogram leczenia i czas jego trwania były dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie ChPL Oralair oraz oceny klinicznej.

Dane z I. roku: 1 408 pacjentów, w tym 962 pacjentów z polialergią (32,3% chorych ≤17 r.ż., 67,7% chorych ≥ 18 r.ż.) oraz 446 z monoalergią (28,3% chorych ≤17 r.ż, 71,7% chorych ≥ 18 r.ż.)[33] stosowało Oralair 300 IR[34].

Dane z II. roku: 1 482 pacjentów, w tym 69,4% chorych ≥ 18 r.ż. oraz 13,7% pacjentów ≤17 r.ż., z czego łączne 1 011 pacjentów stanowiło chorych z polialergią oraz 444 pacjentów z monoalergią.

W populacji ogólnej po pierwszym sezonie stosowania Oralair 300 IR odnotowano IS redukcję objawów średnio o 49,9% (p<0,001) w porównaniu z sezonem poprzedzającym terapię, natomiast stosowanie Oralair 300 IR przez dwa sezony pylenia doprowadziło do IS redukcji objawów o 65,5% (p < 0,001). Podobną zależność zaobserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach wiekowych.

IS ograniczenie stosowania leków objawowych odnotowano zarówno po pierwszym jak i drugim sezonie terapii - redukcja w populacji ogólnej wyniosła odpowiednio 30,7 punktu procentowego (pp) i 41,8 pp.

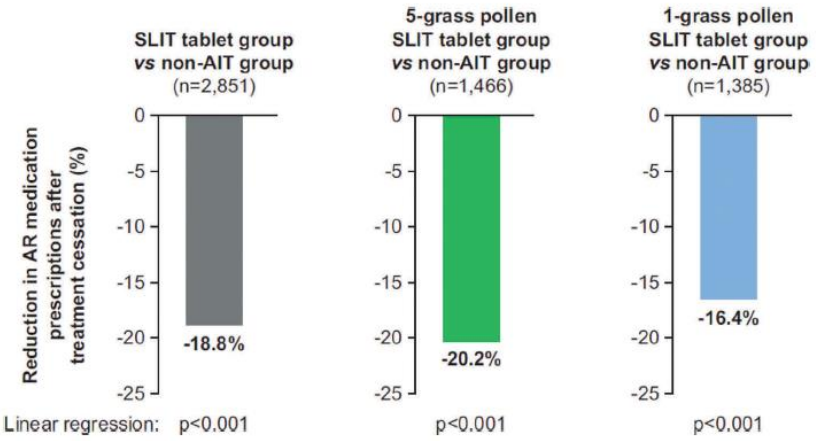
Tolerancja terapii była bardzo dobra i utrzymywała się na wysokim poziomie w obu sezonach. Po pierwszym sezonie 95,5% pacjentów ogółem oceniło tolerancję jako „dobrą" lub „bardzo dobrą", a po drugim – 96,9%.

Zielen 2018 oraz **Devillier 2017**

Retrospektywne, wieloośrodkowe (n=354) badanie prowadzone w Niemczech oceniające skuteczność SLIT zawierających alergeny pyłków traw (Oralair oraz Grazax) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz ich wpływu na rozwój i progresję astmy. Pacjenci przyjmujący SLIT (Oralair N=1 466, Grazax N=1 385) porównani zostali z grupą kontrolną nie otrzymującą (AIT) (N=71 275). Okres analizy trwał od stycznia 2009 roku do lutego 2016 roku[35].

Ocenianym pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w czasie liczby przepisywanych leków objawowych stosowanych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (ANN) po zakończeniu terapii SLIT.

IS redukcję progresji ANN odnotowano dla całej grupy pacjentów przyjmujących SLIT (redukcja o 18,8%), w tym spadek wynoszący 20,2% dla grupy Oralair oraz 16,4 % dla grupy pacjentów leczonych Grazax (Rysunek 4).



Rysunek 4 Redukcja liczby recept na leki objawowe stosowane w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (ANN) po zakończeniu terapii SLIT – analiza regresji liniowej. Na wykresie przedstawiono procentową zmianę liczby recept po zakończeniu leczenia w porównaniu z okresem przed leczeniem, w trzech grupach: cała populacja SLIT vs brak AIT, oraz oddzielnie dla SLIT z 5 pyłkami (Oralair) i SLIT z 1 pyłkiem (Grazax) vs brak AIT – źródło: Devillier 2017

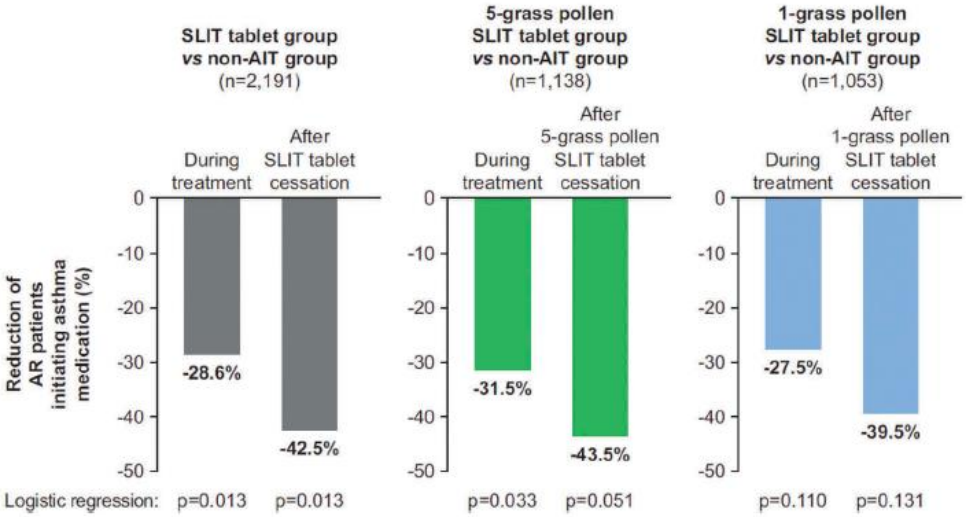
[33] Brak danych dot. grupy wiekowej: 7 polialergicznych pacjentów oraz 1 monoalergiczny pacjent;

[34] *Schemat terapeutyczny i czas trwania leczenia zostały wybrane indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie ChPL i oceny klinicznej pacjenta;*

[35] wyróżniono trzy okresy analizy: okres leczenia, obejmujący czas od rozpoczęcia terapii SLIT do ostatniej recepty; okres obserwacji (follow-up), czyli 12 miesięcy po zakończeniu leczenia; oraz pełny okres analizy, który łączy oba poprzednie etapy i obejmuje cały czas od rozpoczęcia terapii do końca obserwacji.

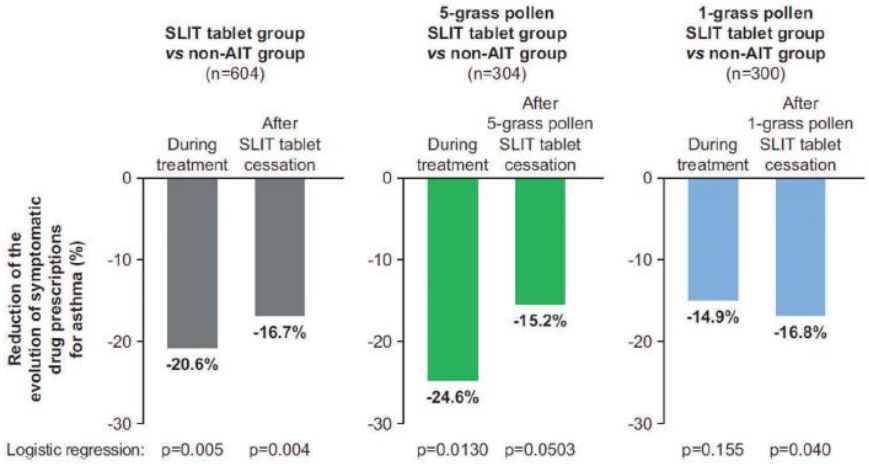
IS redukcję rozwoju astmy odnotowano w grupie pacjentów leczonych SLIT w porównaniu do pacjentów bez terapii AIT, wynoszącą 28,6% podczas etapu leczenia oraz 42,5% po zakończeniu terapii (Rysunek 5).

IS redukcję rozwoju astmy raportowano dla terapii Oralair 300 IR oraz Grazax vs brak AIT, wynoszącą podczas okresu leczenia odpowiednio ~30% i 27,5%. Brak IS redukcji obserwowano dla preparatu Grazax i Oralair 300 IR po zakończeniu terapii, przy czym wynik dla Oralair był na granicy istotności statystycznej (Rysunek 6).



Rysunek 5 Redukcja ryzyka wystąpienia astmy w populacji pacjentów bez wcześniejszej diagnozy – analiza regresji logistycznej. Wykres przedstawia względne zmniejszenie ryzyka rozwoju astmy (mierzonego jako ≥2 kolejne recepty na krótko działający β_2-mimetyk lub wziewny glikokortykosteroid) w okresie leczenia oraz po jego zakończeniu (follow-up) dla pacjentów leczonych SLIT w porównaniu z grupą bez AIT – źródło: Devillier 2017

IS zmniejszenie tempa progresji astmy[36], mierzonej jako spadek liczby recept na leki przeciwastmatyczne odnotowano w grupie pacjentów leczonych SLIT vs grupa bez AIT o ~20,6% w okresie leczenia, z czego dla preparatu Oralair i Grazax średnia liczba recept uległa zmniejszeniu o 24,6% i 14,9% podczas okresu leczenia (Rysunek 6). IS redukcję odnotowano również dla preparatu Grazax po zakończeniu terapii (16,8%), przy czym wynik dla Oralair 300 IR był na granicy istotności statystycznej (p=0,0503) i wynosił 15,2%.



Rysunek 6 Redukcja liczby recept na leki stosowane w leczeniu objawów astmy – analiza regresji liniowej. Na wykresie przedstawiono procentową zmianę liczby recept na leki przeciwastmatyczne w porównaniu do okresu przed leczeniem, w trakcie terapii SLIT oraz po jej zakończeniu, w porównaniu z grupą bez AIT.

Szczegółowe informacje odnośnie charakterystyki badań RWE oraz uzyskanych w badaniach wyników przedstawione zostały odpowiednio w rozdz. 14.4.1.2. i rozdz. 8 AKL Wnioskodawcy.

[36] u pacjentów z rozpoznaniem astmy przed rozpoczęciem leczenia;

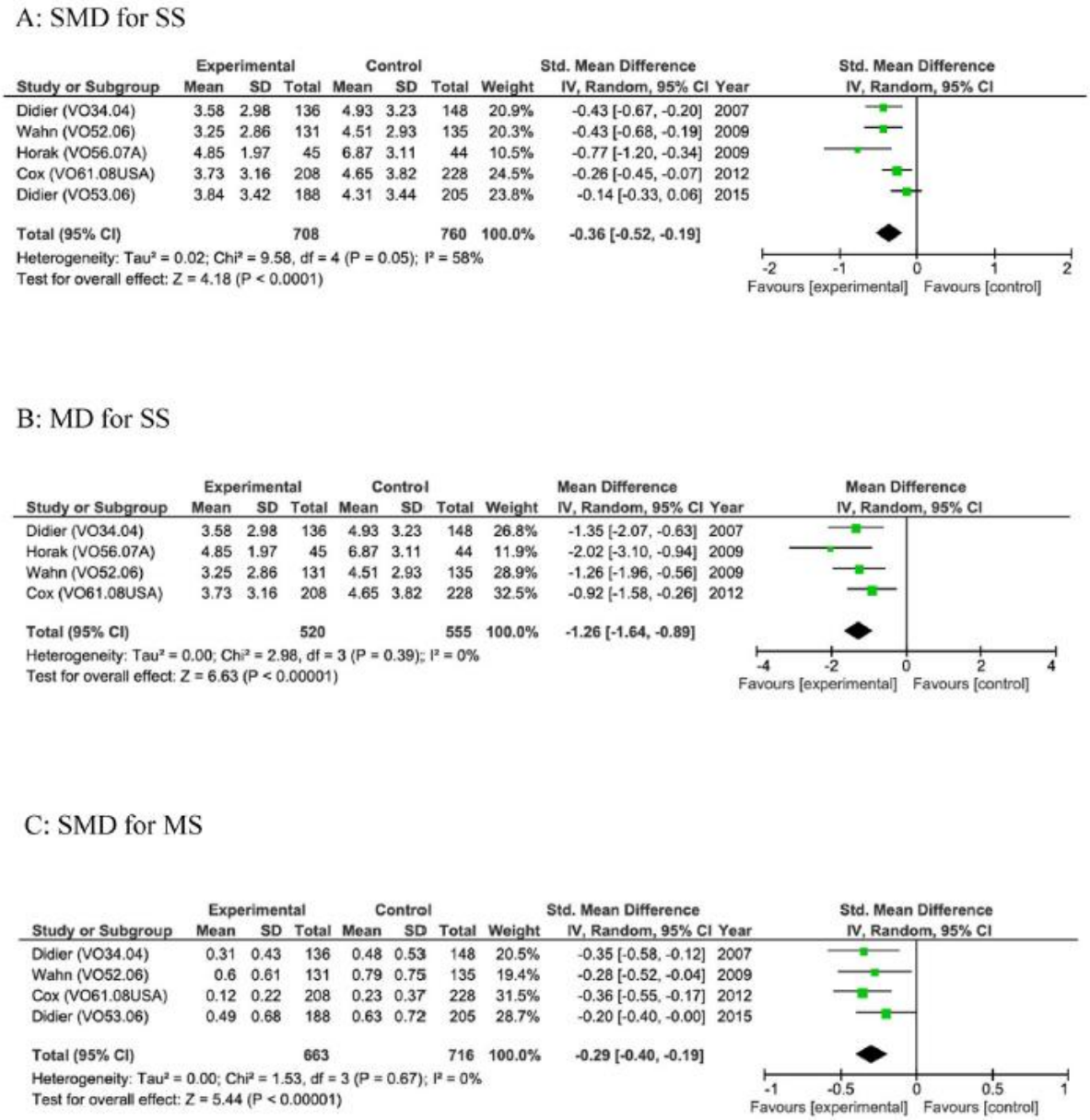
Badania wtórne

Di Bona 2024

Celem badania było potwierdzenie skuteczności terapii 300 IR poprzez przeprowadzenie metaanalizy badań z randomizacją (RCT) z udziałem pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek (ARC), z towarzyszącą lub bez współistniejącej łagodnej/przerywanej astmy. W badaniu analizie poddano włączone przez Wnioskodawcę do przeglądu systematycznego publikacje dot. badań V052, V034, V053.

IS redukcję w grupie Oralair vs placebo odnotowano dla punktów końcowych dot. zmniejszenia nasilenia objawów (SS, ang. symptom score) oraz zmniejszenia stosowania leków objawowych (MS, ang. medication score).

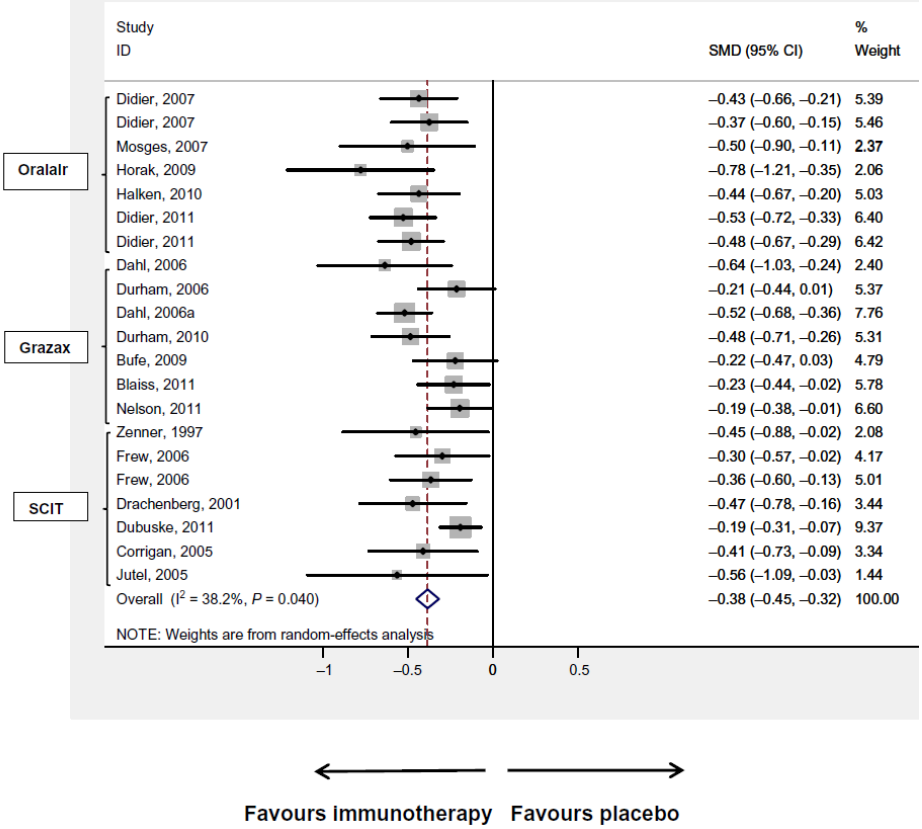
Analizy podgrup według wieku, regionu geograficznego, w którym przeprowadzono badanie (Europa vs USA), oraz statusu astmy nie wykazały istotnych różnic pomiędzy podgrupami.



Rysunek 7 Metaanaliza skuteczności tabletek SLIT 300 w porównaniu z placebo w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa i spojówek (ARC). Panel A przedstawia standaryzowaną średnią różnicę (SMD) w nasileniu objawów (SS), Panel B przedstawia bezwzględną różnicę średnich (MD) dla SS oraz Panel C przedstawia redukcję stosowania leków objawowych (MS) – źródło: Di Bona 2024.

Dranitsaris 2014

Celem badania była pośrednia analiza porównawcza skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów Oralair, Grazax i SCIT, w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa. Do przeglądu włączono *20 badań RCT, w tym 5 badań typu DBRCT: Didier 2007, Mosges 2007, Horak 2009, Halken 2010 (do badania Wahn 2009) oraz Didier 2011*. Przeprowadzono systematyczny przegląd placebo-kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badań randomizowanych, porównujących Oralair, Grazax i SCIT.



Rysunek 8. Meta-analiza efektów losowych dotycząca redukcji wyników objawów alergicznego nieżytu nosa dla trzech immunoterapii połączonych (Dranitsaris 2014).

Analiza wykazała lepszą skuteczność Oralair w porównaniu do SCIT i Grazax. Oralair wiązał się z oszczędnościami w porównaniu do SCIT i Grazax w pierwszym roku leczenia. Oralair wykazuje przynajmniej równą skuteczność i porównywalne bezpieczeństwo w porównaniu do SCIT oraz Grazax, przy niższych kosztach rocznych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Oralair vs Purethal (porównanie pośrednie)

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy Oralair vs Purethal co do częstości występowania przerwania leczenia ogółem.

Dla punku końcowego dot. zgonu powołano się na wyniki pochodzące z badania V061 oraz Brewczynski 1991, w których nie raportowano zgonów w obu analizowanych grupach.[37]

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

[37] w badaniach V052, V034 oraz V053 nie podano informacji o zgonach;

Tabela 19 Wyniki analizy bezpieczeństwa dla punktu końcowego dot. przerwania leczenia ogółem

Badanie	N	Interwencja	Porównanie bezpośrednie Oralair vs PLC				Porównanie pośrednie Oralair vs Purethal	
			n (%)	OR (95% CI)	Wynik metaanalizy OR (95% CI)	Wynik metaanalizy p	OR (95% CI)	p
Przerwanie leczenia ogółem								
V052	131	Oralair	8 (5,8)	2,06 (0,61; 7,01)	1,73 (1,18;2,54)*	**0,005**	1,73 (0,09; 33,0)	0,715
	135	PLC	4 (2,9)					
V034	136	Oralair	22 (14,2)	2,42 (1,10; 5,29)				
	148	PLC	10 (6,4)					
V053	188	Oralair	18 (8,70)	1,30 (0,64; 2,64)				
	205	PLC	15 (6,85)					
V061	208	Oralair	26 (11,16)	1,65 (0,87; 3,12)				
	228	PLC	17 (7,08)					
Brewczynski 1991	10	Purethal	1 (10)	1,00 (0,05; 18,58)	1,00 (0,05; 18,58)	-		
	10	PLC	1 (10)					

Skróty: PLC – placebo; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RR – ryzyko względne;

** wyniki testu na heterogeniczność: Test Q Cochrana = 1,43, (df =2) P =0,698*

Oralair vs placebo (porównanie bezpośrednie)

Wyniki dla I roku leczenia

W ramach zdarzeń niepożądanych występujących w grupie Oralair w porównaniu z placebo, w niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie wyniki metaanaliz przeprowadzonych przez Wnioskodawcę zgodnie z informacjami zawartymi w rozdziale 5.4 AKL Wnioskodawcy.

W grupie Oralair vs placebo, IS częściej odnotowywano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (p < 0,001), świąd jamy ustnej, obrzęk ust oraz podrażnienie gardła. Natomiast częstość występowania wycofania zgody na udział w badaniu oraz utrata pacjentów z obserwacji nie różniła się IS pomiędzy analizowanymi grupami.

W grupie Oralair w porównaniu do placebo, IS częściej odnotowywano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, które pojawiło się w trakcie lub po podaniu pierwszej dawki leku (TAEs) ogółem.

W ramach przeprowadzonej metaanalizy nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami w częstości występowania poważnych zdarzeń TEAEs ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20 Profil bezpieczeństwa – wyniki porównania bezpośredniego Oralair vs placebo

Badanie	Interwencja	N	Porównanie bezpośrednie Oralair vs PLC					Wynik metaanalizy Oralair vs PLC		
			n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	p	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	p
TEAEs ogółem^										
V052	Oralair	139	75 (54,0)	**4,65 (2,73; 7,91)**	**2,68 (1,86; 3,86)**	**3 (3; 5)**	**<0,001**	**2,07 (1,63; 2,63)**	**8 (6; 11)**	**< 0,001**
	PLC	139	28 (20,1)							
V034	Oralair	155	97 (62,6)	**1,76 (1,12;2,77)**	**1,29 (1,05;1,57)**	**8 (5; 36)**	**<0,014**			
	PLC	156	76 (48,7)							
V053	Oralair	207	183 (88,4)	**1,97 (1,15;3,37)**	**1,11**	**12 (7; 52)**	**0,013**			

Badanie	Interwencja	N	Porównanie bezpośrednie Oralair vs PLC					Wynik metaanalizy Oralair vs PLC		
			n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	p	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	p
	PLC	219	174 (79,5)		**(1,02;1,21)**					
V061	Oralair	233	191 (82,0)	1,38 (0,88;2,17)	-	-	0,155			
	PLC	240	75 (54,0)							
Łagodne TEAEs ogółem^										
V034	Oralair	155	74 (47,7)	**1,68 (1,06;2,64)**	**1,35 (1,03;1,77)**	**9 (5; 62)**	**<0,05**	**2,24 (1,68; 2,98)**	**6 (4; 8)**	**<0,0001**
	PLC	156	55 (35,3)							
V061	Oralair	233	150 (64,4)	**2,71 (1,87;3,93)**	**1,61 (1,34;1,93)**	**5 (4; 7)**	**<0,05**			
	PLC	240	96 (40,0)							
Umiarkowane TEAEs ogółem										
V034	Oralair	155	52 (33,5)	1,46 (0,90;2,39)	-	-	>0,05	**1,51 (1,12; 2,02)**	**11 (7; 37)**	**<0,0061**
	PLC	156	40 (25,6)							
V061	Oralair	233	139 (59,7)	**1,53 (1,06;2,20)**	**1,21 (1,03;1,43)**	**10 (6;64)**	**<0,05**			
	PLC	240	118 (49,2)							
Poważne TEAEs ogółem										
V052	Oralair	139	17 (12,2)	2,28 (0,95; 5,48)	-	-	0,065	1,50 (0,62; 3,60)	-	0,366
	PLC	139	8 (5,5)							
V034	Oralair	155	8 (5,2)	2,78 (0,72;10,66)	-	-	0,137			
	PLC	156	3 (1,9)							
V061	Oralair	233	64 (27,5)	0,80 (0,54;1,19)	-	-	0,273			
	PLC	240	77 (32,1)							
Poszczególne zdarzenia niepożądane										
Świąd jamy ustnej^										
V052	Oralair	139	45 (32,4)	**32,79 (7,77; 138,48)**	**22,50 (5,57; 90,95)**	**4 (3; 5)**	**<0,001**	**13,05 (2,54; 67,11)**	**4 (3; 7)**	**0,002**
	PLC	139	2 (1,4)							
V034	Oralair	155	40 (25,8)	**6,43 (2,90;14,28)**	**5,03 (2,44;10,40)**	**5 (4; 8)**	**<0,001**			
	PLC	156	8 (5,1)							
Obrzęk ust^										
V052	Oralair	139	18 (12,9)	**42,48 (2,53; 712,40)**	**37,00 (2,25; 608,01)**	**8 (6; 14)**	**0,009**	**28,50 (3,88; 209,53)**	**12 (9; 20)**	**<0,001**
	PLC	139	0 (0,0)							

Badanie	Interwencja	N	Porównanie bezpośrednie Oralair vs PLC					Wynik metaanalizy Oralair vs PLC		
			n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	p	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	p
V034	Oralair	155	7 (4,5)	15,75 (0,90;277,11)	-	-	0,059			
	PLC	156	0 (0,0)							
Podrażnienie gardła										
V052	Oralair	139	11 (7,9)	1,62 (0,61; 4,31)	-	-	0,333	**2,19 (1,08; 4,44)**	**23 (12; 189)**	**0,030**
	PLC	139	7 (5,0)							
V034	Oralair	155	14 (9,0)	**3,00 (1,05;8,54)**	**2,82 (1,04;7,64)**	**18 (9; 248)**	**0,040**			
	PLC	156	11 (7,9)							
	PLC	139	18 (12,95 *)							
V034	Oralair	155	13 (8,4)	1,21 (0,52;2,78)	-	-	0,659			
	PLC	156	11 (7,1)							

Skróty: PLC – placebo; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RR – ryzyko względne; NNH - liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji, aby spowodować jedno dodatkowe zdarzenie niepożądane w porównaniu do grupy kontrolnej.

* obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;

^ wyniki metaanalizy wykazują IS heterogeniczność pomiędzy badaniami, I^2>60%

[#] w tym 3 zdarzenia związane z leczeniem

Zdarzenia, dla których wykazano IS częstsze występowanie w grupie Oralair vs placebo, nie objęte metaanalizą obejmują raportowane w badaniu V061 – występowanie przerwania leczenia z powodu AEs, TAES ogółem związane z leczeniem, w tym łagodne, umiarkowane i poważne, a także odnotowane w badaniu V053 - TEAE w miejscu podania (I. rok leczenia) oraz kaszel raportowany w badaniu V052.

IS różnic pomiędzy grupami nie wykazano natomiast co do częstości występowania obrzęku języka, świądu ucha, bólu głowy, świądu (dowolnej lokalizacji), reakcji systemowej związanej z leczeniem w postaci nieżytu nosa oraz zapalenia nosogardzieli.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 5.4.5 AKL Wnioskodawcy.

Wyniki dla II. i III. roku leczenia raportowane w badaniu V053

IS częściej w grupie Oralair vs placebo odnotowywano TEAEs ogółem oraz TEAE w miejscu podania zarówno w II. i III. roku badania (wyniki spójne z I. rokiem analizy).

Brak IS zmian pomiędzy Oralair 300 IR vs PLC raportowano w częstości wystąpienia przerwania leczenia ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w 2. i 3. roku badania (spójne z I. rokiem leczenia).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.4 AKL Wnioskodawcy.

Utrzymanie efektu leczenia (wyniki dla IV. i V. roku[38] raportowane w badaniu V053)

W latach 4 i 5, profile bezpieczeństwa były porównywalne w grupie Oralair i PLC, bez nowych sygnałów bezpieczeństwa. Nie odnotowano przypadków chorób autoimmunologicznych związanych z leczeniem ani IS różnic w wynikach badań laboratoryjnych, parametrach życiowych czy badaniu przedmiotowym. Jedno zdarzenie (zespół alergii jamy ustnej) w roku 4. badania uznano za związane z wcześniejszym leczeniem Oralair 300 IR.

[38] IV. oraz V. rok odnosi się odpowiednio do I. i II. roku po zakończeniu 3-letniego okresu leczenia preparatem Oralair 300 IR/ placebo

Rzeczywista praktyka kliniczna

W klasyfikacji działań niepożądanych według systemu MedDRA, najczęściej zgłaszane reakcje po zastosowaniu preparatu Oralair obejmowały:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe – zgłaszane u 27,5% pacjentów (Pfaar 2015) i 19,8% (Eberle 2014[39]); dominowały objawy miejscowe, takie jak parestezje, świąd czy obrzęk jamy ustnej, obrzęk języka, pieczenie warg, ból podczas przełykania (częstość występowania ≤2%);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – występowały u 13,6% (Pfaar 2015) i 12,3% pacjentów (Eberle 2014); najczęściej raportowano podrażnienie gardła.
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – odnotowano u 3,1% (Pfaar 2015) i 2,3% pacjentów (Eberle 2014);
- zaburzenia układu nerwowego – wystąpiły u 3,2% (Pfaar 2015) i 2,3% (Eberle 2014); dominowały parestezje.
- zaburzenia oczu – zgłaszane przez 1,7% (Pfaar 2015) i 1,8% chorych (Eberle 2014), w tym świąd oczu.
- zaburzenia ucha i błędnika – raportowane u 2,1% (Pfaar 2015) i 1,5% pacjentów (Eberle 2014), w tym świąd ucha.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. AKL Wnioskodawcy (tabela 32).

Badania wtórne

Di Bona 2024

Wykazano, że odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (TEAE) był IS wyższy w grupie otrzymującej 300 IR w porównaniu z placebo (71,0% vs 54,1%) (p<0,0009), podobnie jak odsetek rezygnacji z leczenia z powodu TEAE – odpowiednio 5,6% vs. 1,0% (p < 0,00001). Większość TEAE miała łagodny i przemijający charakter.

Dranitsaris 2014

Analiza pośrednia badań RCT wykazała, że wszystkie oceniane formy immunoterapii (Oralair, Grazax oraz SCIT) miały porównywalny profil bezpieczeństwa. Nie wykazano IS różnic w ryzyku przerwania leczenia pomiędzy Oralair 300 IR vs SCIT. Wykazano natomiast, że ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych było IS wyższe w grupie Oralair vs Grazax (5,6% vs 3,5%, RR=2,58, p=0,035).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

Brak.

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

ChPL Oralair

Działania niepożądane występujące bardzo często (≥1/10): ból głowy; podrażnienie gardła, świąd w jamie ustnej

Działania niepożądane występujące często (≥1/100 ≤1/10): zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nieżyt nosa, zapalenie spojówek, świąd oka, nadmierne łzawienie, świąd ucha, obrzęk gardła, astma, duszność, kaszel, dysfonia, alergiczny nieżyt nosa (przekrwienie błony śluzowej nosa, kichanie, wodnisty wyciek z nosa, dyskomfort w nosie), niedrożność zatok, obrzęk jamy ustnej, obrzęk języka, obrzęk warg, pęcherze jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, ból brzucha, niestrawność, zaburzenia połykania, nudności, ból języka, niedoczulica jamy ustnej, parestezje jamy ustnej, ból jamy ustnej i gardła, dolegliwości jamy ustnej i gardła,

[39] Wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie obserwacyjne przeprowadzone w Niemczech w 2009-2011 r., obejmujące populację pacjentów w wieku 5-17 lat (N=829). Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji przed- i okołosezonowego stosowania Oralair 300 IR (SLIT). Średni zgłaszany czas stosowania Oralai 300IR wynosił 190 ± 89 dni.

dyskomfort w jamie ustnej, świąd języka, świąd warg, suchość w ustach, suchość w gardle, pokrzywka, atopowe zapalenie skóry, świąd, dyskomfort w klatce piersiowej

Pozostałe działania niepożądane przedstawione zostały w ChPL Oralair.

FDA, EMA, URPLWMiPB, WHO-UMC

Nie odnaleziono informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oralair poza danymi zawartymi w ChPL Oralair.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie efektywności klinicznej produktu Oralair z produktem Purethal w leczeniu dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae).

Do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- 4 randomizowane badania kliniczne (RCT) porównujące stosowanie produktu leczniczego Oralair 300 IR z placebo u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek wywołanym pyłkami traw – w tym 3 badania w populacji dorosłych oraz 1 w populacji dzieci i młodzieży;
- 2 przeglądy systematyczne, w tym metaanalizę oceniającą skuteczność oraz analizę porównującą skuteczność, bezpieczeństwo i koszty różnych form immunoterapii alergenowej;
- 6 badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dotyczących m.in. skuteczności, jakości życia, satysfakcji pacjentów, wskaźnika korzyści oraz bezpieczeństwa i tolerancji stosowania produktu Oralair.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących Oralair i Purethal we wnioskowanym wskazaniu, dlatego przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, wykorzystując placebo jako wspólny komparator. Analizę oparto na danych z 4 badań RCT dotyczących Oralair (w populacji pediatrycznej i dorosłych) oraz 1 badania RCT oceniającego Purethal u dorosłych pacjentów. Porównanie objęło pierwszy rok leczenia (jeden sezon pylenia).

W ocenie Wnioskodawcy, populacje włączone do analizowanych badań były zasadniczo homologiczne pod względem kryteriów włączenia (alergiczny nieżyt nosa i/lub zapalenie spojówek indukowany pyłkami traw, dodatni test skórny). Kryteria wykluczenia były częściowo zbieżne, z wyjątkiem badania dla Purethalu, w którym ich nie określono. Próby dotyczące Oralair charakteryzowały się wysoką jakością metodologiczną i spójnością raportowania; badanie dla Purethal wyróżniało się ograniczoną jakością (brak danych o randomizacji, niewielka liczebność próby, ograniczone dane skuteczności i bezpieczeństwa). Różnice w punktach końcowych oszacowano przy użyciu standaryzowanej różnicy średnich (SMD).

W ramach porównania pośredniego Oralair vs Purethal, obejmującego jedynie dwa punkty końcowe - redukcję nasilenia objawów (SS) oraz zużycie leków stosowanych doraźnie (MS), nie odnotowano IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

W ramach porównania bezpośredniego Oralair 300 IR vs placebo, przeprowadzona metaanaliza obejmująca 4 badania RCT wykazała IS redukcję średniego nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS w grupie Oralair, a także IS zmniejszenie zużycia leków stosowanych doraźnie oraz złożonego punktu końcowego obejmującego średnią nasilenia objawów i zużycia leków.

IS redukcję w zakresie punktu końcowego dot. jakości życia ocenianej za pomocą skali RQLQ odnotowano w grupie Oralair vs PLC, co wskazuje na poprawę ocenianej jakości życia. Efekt ten wykazano w trzech badaniach przeprowadzonych w populacji dorosłej.

Analiza badań RWE potwierdziła, że przed- i okołosezonowe stosowanie preparatu Oralair 300 IR u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek (ANN/ARC) wywołanym pyłkami traw prowadziło do istotnej redukcji nasilenia objawów choroby (Pfaar 2015, Shah-Hosseini 2015/2017, Antolin-Amerigo 2017), zmniejszenia zużycia leków objawowych (Pfaar 2015, Shah-Hosseini 2015/2017, Devillier 2017), poprawy jakości życia ocenianej kwestionariuszami RQLQ (Antolin-Amerigo 2017), wysokiego poziomu satysfakcji z terapii (Antolin-Amerigo 2017), uzyskania klinicznie istotnej korzyści w skali PBI-AR (Klein 2021), a także długoterminowych efektów w postaci redukcji ryzyka rozwoju i progresji astmy (Devillier 2017, Zielen

2018), przy jednoczesnym potwierdzeniu bardzo dobrej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania preparatu (Pfaar 2015, Shah-Hosseini 2015/2017, Klein 2021).

Wyniki badań wtórnych

Celem badania Di Bona 2024 było potwierdzenie skuteczności terapii 300 IR poprzez przeprowadzenie metaanalizy badań z randomizacją (RCT) z udziałem pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek (ARC), z towarzyszącą lub bez współistniejącej łagodnej/przerywanej astmy. W badaniu analizie poddano włączone przez Wnioskodawcę do przeglądu systematycznego publikacje dot. badań V052, V034, V053. IS redukcję w grupie Oralair vs placebo odnotowano dla punktów końcowych dot. zmniejszenia nasilenia objawów (SS, ang. symptom score) oraz zmniejszenia stosowania leków objawowych (MS, ang. medication score). Analizy podgrup według wieku, regionu geograficznego, w którym przeprowadzono badanie (Europa vs USA), oraz statusu astmy nie wykazały istotnych różnic pomiędzy podgrupami.

Celem badania Dranitsaris 2014 była pośrednia analiza porównawcza skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów Oralair, Grazax i SCIT, w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa. Do przeglądu włączono *20 badań RCT, w tym 5 badań typu DBRCT: Didier 2007, Mosges 2007, Horak 2009, Halken 2010 (do badania Wahn 2009) oraz Didier 2011*. Przeprowadzono systematyczny przegląd placebo-kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badań randomizowanych, porównujących Oralair, Grazax i SCIT. Analiza wykazała lepszą skuteczność Oralair w porównaniu do SCIT i Grazax. Oralair wiązał się z oszczędnościami w porównaniu do SCIT i Grazax w pierwszym roku leczenia. Oralair w opinii autorów wykazuje przynajmniej równą skuteczność i porównywalne bezpieczeństwo w porównaniu do SCIT oraz Grazax, przy niższych kosztach rocznych.

Analiza bezpieczeństwa

W analizie pośredniej Oralair vs Purethal nie odnotowano IS różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości przerwania leczenia ogółem. W odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego zgonów, oparto się na wynikach dwóch badań, w których nie odnotowano zgonów w żadnej z analizowanych grup.

W ramach porównania bezpośrednio Oralair vs placebo, w grupie Oralair IS częściej odnotowywano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, świąd jamy ustnej, obrzęk ust oraz podrażnienie gardła, a także wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, które pojawiło się w trakcie lub po podaniu pierwszej dawki leku (TAEs) ogółem.

Rzeczywista praktyka kliniczna

W klasyfikacji działań niepożądanych według systemu MedDRA, najczęściej zgłaszane reakcje po zastosowaniu preparatu Oralair obejmowały:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe – zgłaszane u 27,5% pacjentów (Pfaar 2015) i 19,8% (Eberle 2014[40]); dominowały objawy miejscowe, takie jak parestezje, świąd czy obrzęk jamy ustnej, obrzęk języka, pieczenie warg, ból podczas przełykania (częstość występowania ≤2%);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – występowały u 13,6% (Pfaar 2015) i 12,3% pacjentów (Eberle 2014); najczęściej raportowano podrażnienie gardła.
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – odnotowano u 3,1% (Pfaar 2015) i 2,3% pacjentów (Eberle 2014);
- zaburzenia układu nerwowego – wystąpiły u 3,2% (Pfaar 2015) i 2,3% (Eberle 2014); dominowały parestezje.
- zaburzenia oczu – zgłaszane przez 1,7% (Pfaar 2015) i 1,8% chorych (Eberle 2014), w tym świąd oczu.
- zaburzenia ucha i błędnika – raportowane u 2,1% (Pfaar 2015) i 1,5% pacjentów (Eberle 2014), w tym świąd ucha.

Badania wtórne

W badaniu Di Bona 2024 wykazano, że odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (TEAE) był IS wyższy w grupie otrzymującej 300 IR w porównaniu z placebo (71,0% vs 54,1%) ($p<0,0009$), podobnie jak odsetek rezygnacji z leczenia z powodu TEAE – odpowiednio 5,6% vs. 1,0% ($p < 0,00001$). Większość TEAE miała łagodny i przemijający charakter.

Analiza pośrednia badań RCT przeprowadzona w badaniu Dranitsaris 2014 wykazała, że wszystkie oceniane formy immunoterapii (Oralair, Grazax oraz SCIT) miały porównywalny profil bezpieczeństwa. Nie wykazano IS

[40] Wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie obserwacyjne przeprowadzone w Niemczech w 2009-2011 r., obejmujące populację pacjentów w wieku 5-17 lat (N=829). Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji przed- i okołosezonowego stosowania Oralair 300 IR (SLIT). Średni zgłaszany czas stosowania Oralai 300IR wynosił 190 ± 89 dni.

różnic w ryzyku przerwania leczenia pomiędzy Oralair 300 IR vs SCIT. Wykazano natomiast, że ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych było IS wyższe w grupie Oralair vs Grazax (5,6% vs 3,5%, RR=2,58, p=0,035).

Jednym z kluczowych ograniczeń analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Oralair względem preparatu Purethal. Zamiast tego przeprowadzono analizę, której wiarygodność ogranicza heterogeniczność badań źródłowych. W szczególności uwagę zwraca istotna różnica w wielkości próby – badanie dotyczące Purethal obejmowało jedynie 20 pacjentów, podczas gdy każde z badań dla Oralair liczyło co najmniej 100 uczestników w każdym ramieniu, co zmniejsza porównywalność wyników i zwiększa ryzyko błędu statystycznego. Mimo że wszystkie cztery główne badania RCT dla Oralair były metodologicznie poprawne, dobrze zaprojektowane i prezentowały wysoki poziom dowodów, nie były one w pełni spójne z zakresem wnioskowanej populacji. Wnioskowane wskazanie, choć zgodne z zapisami ChPL, nie uwzględnia kryteriów kwalifikacji stosowanych w badaniach klinicznych takich jak umiarkowany do ciężkiego przebieg choroby, czy minimalny 2-letni czas trwania objawów. W analizie porównawczej uwzględniono jedynie dwa punkty końcowe dotyczące skuteczności (nasilenie objawów i zużycie leków objawowych) oraz dwa dotyczące bezpieczeństwa (przerwania leczenia i zgon), co dodatkowo ogranicza pełną ocenę wartości terapeutycznej interwencji. Kolejnym ograniczeniem jest brak porównań z innymi produktami SLIT (np. Grazax). Wnioskodawca zrezygnował z ich uwzględnienia, argumentując różnice w składzie i populacjach docelowych, jednak w ocenie Agencji brak takiego zestawienia utrudnia pełną ocenę wartości terapeutycznej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena kosztów stosowania produktu Oralair (wyciąg alergenów z pyłków traw) w leczeniu dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa (ANN) z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae).*

Technika analityczna

Wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA, ang. *cost consequence analysis*).

Porównywane interwencje

Jako komparator dla wnioskowanej technologii (podjęzykowa immunoterapia swoista (SLIT) produktem Oralair) przyjęto preparat Purethal (mieszanki alergoidów pyłków roślin), stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT). Dodatkowo przedstawiono zestawienie kosztów stosowania Oralair z produktem leczniczym Grazax.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy wynoszący 3 lata.

Model analizy

W celu oszacowania kosztów stosowania analizowanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym wnioskodawca wykorzystał, dostosowany do warunków polskich, model wykonany w programie Microsoft Excel. W związku z przyjętym założeniem o braku różnic w efektach leczenia pomiędzy technologią wnioskowaną i opcjonalną, w przeprowadzonej analizie uwzględniono jedynie koszty różniące.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ze względu na to, iż porównanie pośrednie Oralair vs Purethal wykazało brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy skutecznością interwencji i komparatora, w analizie przyjęto założenie o braku różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie pomiędzy technologią wnioskowaną i komparatorem.

Parametry modelu

Struktura wiekowa

Udział poszczególnych grup wiekowych pacjentów leczonych Oralair wnioskodawca przyjął na podstawie

Długość sezonu pylenia

W analizie przyjęto, że długość sezonu pylenia traw w Polsce wynosi 60 dni.

Wskaźniki przerwania terapii

Z uwagi na brak polskich danych dotyczących kontynuacji terapii SLIT/SCIT zgodnie z zaleceniami lekarza w analizie podstawowej wnioskodawca przyjął pełne przestrzeganie stosowania porównywanych leków i pełną kontynuację leczenia w kolejnych latach (założenie własne wnioskodawcy).

Compliance

Na podstawie [redacted] założono współczynnik *compliance* na poziomie [redacted]

Dawkowanie

Dawkowanie przyjęto zgodnie z zapisami ChPL Oralair, gdzie leczenie powinno być rozpoczęte około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia traw i powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia. Immunoterapia składa się z:

- fazy wstępnej (w tym zwiększanie dawki przez 3 dni):

- dzień 1.: 1 tabletka 100 IR,
- dzień 2.: 2 tabletki 100 IR jednocześnie,
- dzień 3.: 1 tabletka 300 IR i fazy podtrzymującej (300 IR na dobę).

Za AE wnioskodawcy: *Oznacza to, że jedno opakowanie leku Oralair 100 IR & 300 IR, 100 IR / 300 IR (3 tabletki podjęzykowe 100 IR i 28 tabletek podjęzykowych 300 IR) wystarczy na pierwsze 30 dni terapii (leczenie wstępne + 27 dni w fazie podtrzymującej), natomiast opakowania Oralair 300 IR będą odpowiednie do kontynuacji terapii.*

Dawkowanie i dobór schematu leczenia lekiem Purethal przyjęto zgodnie z ChPL [redacted] Zgodnie z AE wnioskodawcy:

[redacted]

Powyższe wartości skorygowano, uwzględniając w przypadku immunoterapii całorocznej przyjęty w analizie współczynnik *compliance.*

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty produktów stosowanych w immunoterapii alergenowej w populacji pacjentów z uczuleniem na alergeny pyłków traw (Oralair, Purethal),
- koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z prowadzoną terapią (podanie AIT, monitorowania leczenia pacjenta poddanego terapii alergenowej).

Koszty leku Oralair

Proponowaną cenę zbytu netto leku Oralair w zależności od prezentacji wraz z ceną urzędową oraz hurtową zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 21. Koszt technologii wnioskowanej

Prezentacja	CZN [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]	Koszt NFZ [PLN]
Oralair 100 IR & 300 IR, 100 IR / 300 IR 31 tabletek podjęzykowych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oralair 300 IR 30 tabletek podjęzykowych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Prezentacja	CZN [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]	Koszt NFZ [PLN]
Oralair 300 IR 90 tabletek podjęzykowych						

CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; CZN – cena zbytu netto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania

Na podstawie rozkładu wiekowego pacjentów oraz (dla opakowania 30 tabl., dla opakowania 90 tabl.) wnioskodawca oszacował średni koszt 30-dniowej terapii.

Tabela 22 Koszty 30-dniowej terapii Oralair, źródło: AE wnioskodawcy

Opakowanie	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Oralair 100 IR & 300 IR, 100 IR / 300 IR		
Oralair 300 IR		

Wnioskodawca przyjmując średnią długość sezonu pylenia traw w Polsce wynoszącą 60 dni oraz założenie, że jeden pacjent stosuje SLIT przez 6 miesięcy oszacował, że pacjent w ciągu roku zużywa jedno opakowanie początkowe Oralair 100 IR & 300 IR, 100 IR / 300 IR oraz maksymalnie 150 tabletek 300 IR (np. 5 opakowań podtrzymujących Oralair 300 IR 30 tabl.).

Oszacowany przez wnioskodawcę roczny koszt terapii lekiem Oralair przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23 Roczny koszt terapii lekiem Oralair, źródło: AE wnioskodawcy

Roczny koszt*	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Terapia SLIT (Oralair) – wariant z RSS		
Terapia SLIT (Oralair) – wariant bez RSS		

**koszt uwzględniający współczynnik compliance (założono, że pacjent wykupi 1 opakowanie początkowe oraz odpowiednio mniej paczek na pozostały okres do końca sezonu pylenia).*

Koszt komparatora, preparatu Purethal, przyjęto wg Obwieszczenia MZ z dn. 19 marca 2025 r.[41]

Tabela 24. Koszt refundowanego preparatu Purethal przyjęty w AE wnioskodawcy

Nazwa, postać	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł	Dopłata NFZ [PLN]	Odpłatność pacjenta [PLN]
Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20 000 AUM/ml, 1 fiol.po 3 ml + 8 strz. z igłą, GTIN: 05909990975419	234,36	268,30	268,30	265,10 dla dorosłych poniżej 65 roku życia 268,30 dla dzieci i osób po 65 roku życia*	3,20 dla dorosłych poniżej 65 roku życia 0,00 dla dzieci i osób po 65 roku życia*

**lek znajduje się na wykazach D1 i D2*

Średnie roczne zużycie preparatu Purethal w analizie podstawowej przyjęto na podstawie zapisów ChPL Purethal oraz na podstawie opinii ekspertów – pacjentów stosuje schemat całoroczny (schemat skrócony i ok. schemat przedsezonowy). Założono, że rozkład pacjentów dotyczący ustalonego schematu nie zmienia się w kolejnych latach. W analizie przyjęto średnią liczbę opakowań[42] na rok równą: w 1. roku terapii i w kolejnych latach.

Roczny koszt terapii lekiem Purethal oszacowany przez wnioskodawcę przedstawia poniższa tabela.

[41] https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r, cena zgodna z aktualnym Obwieszczeniem MZ na dzień 23.07.2025 r. tj.: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r.

[42] zgodnie z AE wnioskodawcy: *liczba opakowań uwzględniająca współczynnik compliance (założono, że pacjent wykupi 1 opakowanie na fazę wstępną SCIT oraz odpowiednio mniej paczek na pozostały okres).*

Tabela 25 Roczny koszt terapii lekiem Purethal, źródło: AE wnioskodawcy

Roczny koszt	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Terapia SCIT (Purethal) – 1. rok	[redacted]	[redacted]
Terapia SCIT (Purethal) – kolejne lata	[redacted]	[redacted]

Koszty wizyt ambulatoryjnych

Koszty wizyt ambulatoryjnych oszacowano w zależności od formy podania szczepionki (SLIT / SCIT). Koszty przyjęto zgodnie z katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ), a średni koszt świadczenia w zakresie alergologii dla dzieci oraz świadczenia w zakresie alergologii na podstawie Informatora o umowach NFZ (dane na marzec 2025 r.) dla produktów kontraktowanych 02.1011.001.02 i 02.1010.001.02.

Średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta na rok dla poszczególnych rodzajów terapii uwzględnionych w modelu oszacowano na podstawie liczby podań leku/rok z uwzględnieniem współczynnika compliance oraz rozkładu poszczególnych schematów podania SCIT.

Tabela 26. Przyjęty w AE roczny koszt wizyt ambulatoryjnych

Rodzaj terapii AIT	Pierwszy rok leczenia		Kolejne lata leczenia	
	Liczba wizyt u alergologa	Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych	Liczba wizyt u alergologa	Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych
Terapia SLIT (Oralair)	4	[redacted]	2	[redacted]
Terapia SCIT (Purethal)*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie liczby podań leku/rok z uwzględnieniem współczynnika *compliance* oraz rozkładu poszczególnych schematów podania SCIT

Użyteczności stanów zdrowia

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

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5%.

Inne założenia

Zgodnie z AE wnioskodawcy produkt leczniczy Oralair [redacted]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy CMA – perspektywa NFZ i perspektywa wspólna

Koszty	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa NFZ + pacjent [PLN]	
	Oralair	Purethal	Oralair	Purethal
Z RSS				
Koszt zakupu leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt wizyt ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa NFZ + pacjent [PLN]	
	Oralair	Purethal	Oralair	Purethal
Koszt inkrementalny	[redacted]		[redacted]	
Bez RSS				
Koszt zakupu leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt wizyt ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny	**-688,53**		**1 157,31**	

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą minimalizacji kosztów, stosowanie produktu leczniczego Oralair z perspektywy NFZ generuje [redacted] wydatki w porównaniu do leczenia preparatem Purethal ([redacted] przy uwzględnieniu RSS i o 688 PLN przy braku RSS) ze względu na mniejszy koszt wizyt ambulatoryjnych. Natomiast z perspektywy wspólnej, stosowanie produktu Oralair jest [redacted] od komparatora ([redacted] przy uwzględnieniu RSS i o 1 157 PLN przy braku RSS) ze względu na wyższe koszty samego leku.

Analiza kosztów-konsekwencji (CCA)

Oralair vs Purethal

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28 Konsekwencje zdrowotne – Oralair vs Purethal, źródło: AE wnioskodawcy

Punkt końcowy	Oralair	Purethal
Konsekwencje zdrowotne, Oralair vs Purethal (pierwszy rok terapii)*		
Nasilenie objawów obserwowanych podczas trwania sezonu pylenia traw oszacowane za pomocą standaryzowanej różnicy średnich (versus placebo)	-0,29 (-0,44; -0,14)	-0,98 (-1,97;0,02)

Tabela 29. Analiza kosztów konsekwencji (CCA), źródło: AE wnioskodawcy

Koszty		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		Oralair	Purethal	Oralair	Purethal
Pierwszy rok terapii (RSS / bez RSS)					
Koszt zakupu leku [PLN]	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt wizyt ambulatoryjnych [PLN]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [PLN]	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3 lata terapii (RSS / bez RSS)					
Koszt zakupu preparatu [PLN]	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt wizyt ambulatoryjnych [PLN]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [PLN]	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Oralair vs Grazax

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych dla analiz Wnioskodawca na prośbę analityków Agencji przedstawił zestawienie kosztów 3-letniej terapii produktami Oralair i Grazax. W obliczeniach uwzględniono koszt leku Grazax na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ[43]. Przyjęto jedynie koszty leków. Wnioskodawca założył 3-letnie zużycie Grazax na poziomie 36,5 opakowań w schemacie całorocznym.

[43] https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy 3-letni koszt stosowania produktu Oralair wiąże się [redacted] stosowanie produktu leczniczego Grazax [redacted]

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30 Koszty 3-letniej terapii produktami leczniczymi Oralair oraz Grazax

Koszt	Oralair	Grazax
Koszty z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent)		
Koszt 3-letniej terapii	[redacted]	11 217,56
Koszty pacjenta		
Koszt 3-letniej terapii	[redacted]	3 365,41
Koszty NFZ [redacted]		
Koszt 3-letniej terapii	[redacted]	7 852,14

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

Tabela 31. Analiza progowa wnioskodawcy

Produkt	Cena progowa [PLN]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Oralair 100 IR & 300 IR, 100 IR/300	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oralair 300 IR (30 tabl.)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oralair 300 IR (90 tabl.)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W wariancie z RSS obliczona przez wnioskodawcę cena zbytu netto z perspektywy płatnika publicznego, przy której różnica kosztów terapii preparatem Oralair a komparatorem jest równa zero wynosi w zależności od opakowania [redacted] natomiast obliczona CZN z perspektywy wspólnej wynosi [redacted]

W wariancie nieuwzględniającym RSS progowa CZN z perspektywy NFZ wynosi [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted]

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Oralair nad technologią opcjonalną, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Z uwagi na fakt, iż lek Purethal na dzień składania wniosku był jedynym lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę spełniały jednocześnie kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- horyzont: 1 rok[44];
- brak dyskontowania;

[44] zgodnie z AE wnioskodawcy: *(…) w analizie podstawowej zastosowano dyskontowanie kosztów na poziomie 5,0%. (…) W przypadku scenariusza, w którym rozważono roczny horyzont czasowy, oszacowania zostały przeprowadzone bez uwzględnienia dyskontowania.*

- zużycie produktu Oralair („późny start" u pacjentów, którzy rozpoczynają terapię 2 miesiące przed okresem pylenia);
- alternatywny rozkład populacji tzn. struktura wiekowa pacjentów z ANN – zmiana o 3% względem wartości przyjętych w analizie podstawowej –
- wskaźniki przerywania terapii AIT – wskaźniki przerywania terapii dla SLIT i SCIT – (kolejno w 1. i 2. roku);
- założenie pełnego *compliance* 100%;
- okres pylenia – 70 dni.

Z perspektywy NFZ największy wpływ na wyniki analizy ma:

- skrócenie horyzontu czasowego do 1 roku – zmniejszenie oszczędności o ok. 32% i ok. 20% (z -688,53 PLN na przy braku uwzględnienia RSS;
- przyjęcie okresu pylenia 70 dni – zmniejszenie oszczędności o 59% z uwzględnieniem RSS i 89% przy braku uwzględnienia RSS (z -688,53 PLN na);
- zwiększenie do 100% współczynnika *compliance* dla produktu leczniczego Oralair i Purethal – wzrost oszczędności o ok. 26% z uwzględnieniem RSS i 29% przy braku uwzględnienia RSS (z -688,53 PLN na).

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

- skrócenie horyzontu czasowego do 1 roku – spadek kosztów inkrementalnych o ok. 100% z uwzględnieniem RSS) i ok. 92% (z 1 157,31 PLN na przy braku uwzględnienia RSS);
- przyjęcie okresu pylenia 70 dni – wzrost kosztu inkrementalnego o 100% i o 82% (z 1 157,31 PLN na przy braku uwzględnienia RSS).

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 4.2.2 AE Wnioskodawcy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wnioskowany lek porównano z refundowanym preparatem Purethal, stosowanym w podskórnej immunoterapii alergenowej (SCIT). Dodatkowo w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów 3-letniej terapii produktem Oralair i Grazax, który od 1 lipca 2025 r. podlega refundacji aptecznej.[45]

[45] We wskazaniu: Leczenie modyfikujące nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznanym dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych lub testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		W ramach analiz jako komparatora nie uwzględniono natomiast leku Staloral 300, który aktualnie podlega ocenie AOTMiT: (szerzej ograniczenie to opisano w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizy konsekwencji kosztów (CCA) ze względu na założony brak różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną i komparatorem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Oralair z komparatorem w analizowanej populacji chorych. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały brak IS różnic pomiędzy skutecznością interwencji i komparatora.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości przetestowano krótszy tj.: 12 mies. horyzont czasowy. Skrócenie horyzontu czasowego w zależności od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS, wiąże się z: wzrostem kosztu inkrementalnego o ok. 32% i 20% (z / bez RSS) z perspektywy NFZ oraz spadkiem kosztów inkrementalnych o ok. 100% i 92% (z / bez RSS) z perspektywy wspólnej. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku scenariusza, w którym rozważono roczny horyzont czasowy, oszacowania zostały przeprowadzone bez uwzględnienia dyskontowania.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK/?	Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA) w analizie nie dokonywano oszacowań efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W analizie podstawowej zastosowano dyskontowanie kosztów na poziomie 5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Ze względu na obraną technikę analityczną odstąpiono od przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA) do uzyskania wyniku analizy nie były wykorzystywane użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 5)

- *W analizie porównano dwie strategie terapeutyczne immunoterapii alergenowej w różnych formach podania: podjęzykową (SLIT) produktem Oralair oraz podskórną (SCIT) prowadzoną z użyciem refundowanej szczepionki Purethal.*

Komentarz analityków Agencji: W AE wnioskodawcy przedstawiono porównanie kosztów stosowania wnioskowanej technologii z jedynym refundowanym na dzień złożenia wniosku preparatem (Purethal) dostępnym we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo w ramach odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych przedstawiono zestawienie 3-letnich kosztów z produktem Grazax – refundowanym od 1 lipca 2025 r.[46]. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy zastosowanie produktu Oralair Należy jednak zaznaczyć, że wskazanie refundacyjne produktu Grazax obejmuje jedynie populację pediatryczną (od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia,) podczas gdy wnioskowane wskazanie dla produktu Oralair obejmuje również populację dorosłych (od 5 do 65 r.ż.). W ramach analiz jako komparatora nie

[46] We wskazaniu: Leczenie modyfikujące nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończonego 5. roku życia do ukończonego 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznanym dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych lub testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

uwzględniono natomiast Staloral 300, który aktualnie podlega ocenie AOTMiT. Biorąc pod uwagę możliwość refundacji leku zasadnym jest rozważenie go jako komparatora dodatkowego. Wg analityków Agencji, produkty lecznicze Staloral 300 i Grazax będą konkurowały o ten sam segment rynku z technologią wnioskowaną i powinny zostać uwzględnione w analizie jako technologie opcjonalne, w związku z czym w ramach obliczeń własnych (w rozdziale 5.3.4 AWA) przedstawiono zestawienie kosztowe ocenianej interwencji z ww. preparatami. Szczegółowy komentarz w rozdz. 3.6.

- *Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy wynikają z dostępności danych klinicznych, przede wszystkim z braku badań bezpośrednio porównujących rozważane opcje terapeutyczne. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu ANN. Przeprowadzona analiza porównawcza wskazuje na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy Oralair 300 IR a produktem leczniczym Purethal w zakresie nasilenia objawów obserwowanych podczas trwania sezonu pylenia traw, dlatego też przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, tj. ograniczono się do porównania kosztów terapii. Przyjęcie tej techniki w przypadku ocenianego problemu zdrowotnego i dostępnych danych klinicznych wydaje się być podejściem właściwym.*

Komentarz analityków Agencji: Ze względu na brak możliwości oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu, jako podstawową technikę analityczną należałoby uznać analizę kosztów konsekwencji. Analiza minimalizacji kosztów może zostać uznana za dodatkowy wariant analizy ekonomicznej.

- *Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów, terapia produktem Oralair jest leczeniem [redacted] od leczenia produktem Purethal. Jej stosowanie wiąże się [redacted], które w przypadku immunoterapii podskórnej mają miejsce zawsze wraz z wykonaniem iniekcji. Pacjenci stosujący produkt Oralair nie otrzymują iniekcji podskórnych (inna droga podania leku), co jest szczególnie istotne dla populacji dzieci.*

Komentarz analityków: Należy zwrócić uwagę, na różnice w przyjętych w scenariuszu podstawowym czasach stosowania porównywanych terapii (zgodne z ChPL): preparat Oralair stosowany jest sezonowo, tj. przez ok. 4 miesiące przed sezonem pylenia oraz podczas sezonu pylenia, natomiast preparat Purethal jest stosowany przez cały rok. Powyższe oznacza znacznie krótszy czas stosowania Oralair, co znacznie wpływa na koszty leczenia. Czas leczenia tj.: sezonowo lub całorocznie został również omówiony w opiniach eksperckich przesłanych na potrzeby niniejszej AWA, gdzie eksperci kliniczni określili czas leczenia antyalergicznego zgodnie z ChPL omawianych preparatów. Ponadto podczas stosowania produktu Oralair wizyty ambulatoryjne, z uwagi na drogę podania, odbywają się rzadziej.

- *W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono publikacje, w których szacowano opłacalność stosowania produktu Oralair w leczeniu ANN. Żadna ze zidentyfikowanych prac nie analizowała porównania produktów Oralair i Purethal (Purethal pojawiał się jedynie jako składowa „mieszanki alergenów" SCIT), stąd porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych z wynikami niniejszej analizy jest ograniczone.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Oralair zakładają finansowanie go w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Od 1 lipca 2025 r. refundacji podlega produkt leczniczy Grazax, dla którego utworzono nową grupę limitową *214.8 Alergeny pyłków roślin, produkty do stosowania doustnego.* Dodatkowo aktualnie w Agencji procedowany jest wniosek o objęcie refundacją produktu Staloral 300. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktów Oralair i Staloral 300 zasadne może być umieszczenie ich w jednej grupie limitowej wraz z produktem Grazax. Należy zauważyć, że ew. zmiana wysokości limitu finansowania będzie miała wpływ jedynie na wyniki scenariusza zakładającego [redacted] odpłatność wnioskowanego leku, natomiast scenariusz [redacted].
- Współczynnik *compliance* na poziomie [redacted] dla obu porównywanych ramion założono na podstawie danych sprzedażowych. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym rozpatrywano pełny *compliance*. Zwiększenie do 100% współczynnika *compliance* wiąże się ze spadkiem kosztu inkrementalnego do maksymalnie 30% z perspektywy NFZ.
- Wnioskodawca jako długość sezonu pylenia w Polsce przyjął 60 dni. W ramach analizy wrażliwości testowano dłuższy (tj.: 70-dniowy) okres pylenia. Przyjęcie takiego scenariusza wiązało się ze wzrostem kosztów inkrementalnych o 59% z uwzględnieniem RSS i 89% przy braku uwzględnienia RSS. Należy

jednak zaznaczyć, że pomimo wzrostu kosztów inkrementalnych produkt Oralair pozostaje [redacted].

- W analizie podstawowej założono, że leczenie produktem leczniczym Oralair rozpoczyna się zgodnie z ChPL, tj. 4 miesiące przed sezonem pylenia. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym [redacted] pacjentów rozpoczyna terapię 2 miesiące przed okresem pylenia (tzw.: późny start) – odsetek ten określono jako łączny odsetek pacjentów stosujących SCIT przedsezonowo i w schemacie skróconym ([redacted]). Przyjęcie takiego scenariusza łączy się ze spadkiem kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej o ok. 5-10% (w zależności od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 5)

- *W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Zużycie zasobów oszacowano w oparciu o informacje zamieszczone w ChPL Oralair i Purethal i informacje uzyskanych [redacted] oraz [redacted], co pozwoliło odzwierciedlić rzeczywistą praktykę kliniczną.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Część założeń m.in.: rozkład poszczególnych grup wiekowych pacjentów leczonych Oralair wnioskodawca przyjął na podstawie [redacted], co wiąże się z niepewnością. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny rozkład populacji (tj.: strukturę wiekową) – zmiana o 3% względem wartości przyjętych w analizie podstawowej. Przyjęcie alternatywnego rozkładu populacji nie wpływa jednak znacząco na wyniki analizy (zmiana procentowa wydatków inkrementalnych <5%). Nie testowano alternatywnego źródła danych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów w modelu.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji w populacji ocenianej. Odnalazł 9 publikacji, które po ocenie pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia nie zostały włączone do analizy ze względu na brak porównania z właściwym komparatorem.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna nie była możliwa ze względu na brak badań RWD (Real-World Data) w Polsce oraz przyjętą technikę analityczną.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wykazała ograniczenia, jednak zostały one zaadresowane w analizie wrażliwości. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń.

W ramach obliczeń własnych AOTMiT przedstawiono natomiast porównanie kosztów wnioskowanej terapii (Oralair), refundowanych produktów Purethal i Grazax oraz nierefundowanego preparatu Staloral 300. Uwzględniono jedynie koszty substancji czynnych i dodatkowo koszty wizyt ambulatoryjnych.

Przyjęto, że preparaty SLIT (Staloral 300, Oralair) będą stosowane okołosezonowo (przyjmując średnią długość sezonu pylenia traw w Polsce wynoszącą 60 dni i rozpoczęcie leczenia 4 miesiące przed pyleniem). Dla preparatu Purethal i Grazax przyjęto całoroczny schemat stosowania.

Dawkowanie i roczne zużycie leku Oralair przyjęto zgodnie z założeniami i modelem wnioskodawcy, tj.: uwzględniono rozkład [redacted] ([redacted] dla

opakowania 30 tabl., [redacted] dla opakowania 90 tabl.). W przypadku produktu Staloral 300 przyjęto (za AWA Staloral 300 , OT.423.0.12.2025), że roczne zużycie wyniesie 5 opakowań (1x 3 fiolki i 4x2 fiolki), dla Purethal 2,27 op. w 1. roku i 1,64 op. w kolejnych latach (przyjęto pełne zużycie 6 opakowań w ciągu 3 lat). W przypadku preparatu Grazax przyjęto, że pacjent zużywa rocznie 6 opakowań leku.

Ceny preparatów Grazax oraz Purethal przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 17.06.2025 r., natomiast cenę preparatu Staloral 300 (równolegle ocenianego w AOTMiT wniosku refundacyjnego) na podstawie danych z wniosku.

Porównanie 3-letnich kosztów leków z perspektywy wspólnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33 Obliczenia własne Agencji – zestawienie kosztów leków

Produkt	Roczne zużycie opakowań na 1 pacjenta [opak.]	Cena detaliczna za opakowanie [PLN]	Roczny koszt z perspektywy wspólnej (koszt tylko substancji czynnych)	Koszt 3-letniej terapii z perspektywy wspólnej (koszt tylko substancji czynnych)	Koszt 3-letniej terapii z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem kosztów wizyt ambulatoryjnych
Oralair (100 IR & 300 IR, 100 IR / 300 IR, 90 tabl. podjęzyk)*	1 op. 100 IR & 300 IR, 100 IR, 300 IR / 5 op. 300 IR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20 000 AUM/ml, 1 fiol.po 3 ml + 8 strz. z igłą	1. rok: 2,27 kolejne lata: 1,64	268,30	1. rok: 609,04 kolejne lata: 440,01	1 609,80	[redacted]
Grazax (75 000 SQ-T, liofilizat podjęzykowy)	12	307,12	3 685,44	11 056,32	[redacted]
Staloral 300 (300 IR/ml, roztwór do stosowania podjęzykowego)	5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* rozkład opakowań oraz roczny koszt stosowania przyjęto zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy tj.: uwzględniono rozkład [redacted] ([redacted] dla opakowania 30 tabl., [redacted] dla opakowania 90 tabl.), ceny bez uwzględnienia RSS

** koszt za opakowanie stosowane w schemacie podtrzymującym

Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują, że w wariancie z / bez RSS z perspektywy wspólnej 3-letni koszt stosowania preparatu Oralair jest [redacted] niż analogiczny koszt leczenia preparatem Purethal i Staloral 300, natomiast [redacted] niż koszty preparatu Grazax podawanego w schemacie całorocznym (przy wariancie okołosezonowym, koszty leczenia Grazax będą [redacted]

5.3.5. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena kosztów stosowania produktu Oralair (wyciąg alergenów z pyłków traw) w leczeniu dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa (ANN) z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae).*

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie kosztów stosowania leku Oralair (podjęzykowa immunoterapia swoista (SLIT) względem preparatu Purethal (podawanego w ramach immunoterapii podskórnej, SCIT). Dodatkowo przedstawiono zestawienie kosztów stosowania Oralair z produktem leczniczym Grazax.

Wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost minimization analysis) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA, ang. cost consequence analysis). Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą minimalizacji kosztów, stosowanie produktu leczniczego Oralair z perspektywy NFZ generuje rocznie [redacted] w porównaniu do leczenia preparatem Purethal ([redacted] i o 688 PLN przy braku RSS). Natomiast z perspektywy wspólnej, stosowanie produktu Oralair jest [redacted] od komparatora ([redacted] i o 1 157 PLN przy braku RSS).

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych dla analiz Wnioskodawca na prośbę analityków Agencji przedstawił zestawienie kosztów 3-letniej terapii produktami Oralair i Grazax. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy 3-letni koszt stosowania produktu Oralair wiąże się [redacted] całoroczne stosowanie produktu leczniczego Grazax [redacted]

W wariancie z RSS obliczona przez wnioskodawcę cena zbytu netto z perspektywy płatnika publicznego, przy której różnica kosztów terapii preparatem Oralair a komparatorem jest równa zero wynosi w zależności od opakowania [redacted]
natomiast obliczona CZN z perspektywy wspólnej wynosi [redacted]

W wariancie nieuwzględniającym RSS progowa CZN z perspektywy NFZ wynosi [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted]

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Oralair nad technologią opcjonalną, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Z uwagi na fakt, iż lek Purethal na dzień składania wniosku był jedynym lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę spełniały jednocześnie kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.
Zgodnie z założeniami wnioskodawcy produkt leczniczy Oralair [redacted]

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących produkt Oralair z preparatem Purethal w analizowanej populacji chorych. Ze względu na brak możliwości oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu, jako podstawową technikę analityczną należałoby uznać analizę kosztów konsekwencji.

W opinii analityków Agencji zasadnym byłoby uwzględnienie w analizie ekonomicznej także refundowanego od 1 lipca 2025 r. preparatu Grazax oraz aktualnie ocenianego w Agencji leku Staloral 300 – Wnioskodawca w uzupełnieniach przedstawił zestawienie kosztów pomiędzy lekiem Oralair a Grazax. Ograniczeniem jest również brak wyników analizy dla wariantu zakładającego refundację wnioskowanego leku we wspólnej grupie limitowej ze wskazanymi preparatami. Należy jednak zauważyć, że ew. zmiana wysokości limitu finansowania będzie miała wpływ jedynie na wyniki scenariusza zakładającego [redacted] odpłatność wnioskowanego leku, natomiast scenariusz z [redacted].

W ramach obliczeń własnych AOTMiT przedstawiono porównanie kosztów wnioskowanej terapii, refundowanych produktów Purethal i Grazax oraz nierefundowanego preparatu Staloral 300. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują, że z perspektywy wspólnej roczny oraz 3-letni koszt stosowania preparatu Oralair jest niż koszty całorocznego stosowania produktu Grazax oraz od stosowania leków Purethal (stosowany całorocznie) i Staloral 300 (stosowany okołosezonowo).

Produkt Oralair był już przedmiotem oceny AOTMiT w 2015 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją (BIP AOTMiT: 088/2015[47]) we wskazaniu: „*leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby*". W ramach analizy ekonomicznej wykonano analizę minimalizacji kosztów, a porównywane interwencje stanowiły podjęzykowa immunoterapia (SLIT) produktem Oralair oraz podskórna immunoterapia (SCIT) prowadzona z użyciem refundowanych produktów dostępnych wówczas na rynku polskim (Alergovit i Purethal). Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono w 9-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy społecznej. W modelu uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie: *koszty produktów stosowanych w immunoterapii alergenowej w populacji pacjentów z uczuleniem na alergeny pyłków traw (Oralair, SCIT); koszty leczenia objawowego (kortykosteroidy donosowe oraz doustne leki antyhistaminowe); koszty wizyt ambulatoryjnych w poradni alergologicznej (a także w przypadku grupy pacjentów leczonych wyłącznie objawowo w poradni laryngologicznej lub w ramach opieki lekarza POZ): kontrolnych (w ramach których wykonywane są m.in. testy diagnostyczne) oraz związanych z przyjmowaniem immunoterapii alergenowej; oraz koszty leczenia astmy (dla modelu z populacją dzieci).* Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, iż immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest droższa od refundowanej ze środków publicznych immunoterapii podskórnej.

[47] https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4083-088-2015-zlc?highlight=WyJvcmFsYWlyIl0=

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie *skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Oralair (tabletki podjęzykowe) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dzieci (w wieku powyżej 5 lat), młodzieży i dorosłych (do 65. roku życia) zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i (lub) obecności swoistych IgE w surowicy przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae).*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

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

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji produktu leczniczego Oralair w ocenianym wskazaniu (chorzy są leczeni refundowanym preparatem Purethal oraz nierefundowanymi produktami Staloral 300, Oralair, Grazax), oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację produktu leczniczego Oralair oraz [redacted]

Warianty analizy

Dla scenariusza nowego przyjęto 1 główny wariant oszacowania populacji docelowej, nie przedstawiono minimalnego i maksymalnego wariantu dla populacji, natomiast testowano przyjęcie alternatywnych wartości kluczowych parametrów analizy, w tym warianty uwzględniające wzrost liczebności populacji leczonej immunoterapią alergenową o 1%, 2% lub 5%.

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

Grupa limitowa

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

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację wszystkich pacjentów, kwalifikujących się do leczenia Oralair we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na podstawie danych GUS, danych epidemiologicznych z piśmiennictwa oraz [redacted]. Z kolei populację pacjentów stosujących Oralair w scenariuszu aktualnym/nowym

oszacowano w oparciu o prognozy przyszłego udziału produktu leczniczego Oralair na podstawie . W analizie uwzględniono produkty lecznicze stosowane w immunoterapii alergenowej u chorych z alergią na pyłki traw.

W pierwszym etapie oszacowano liczbę pacjentów leczonych obecnie lekami Purethal, Oralair, Grazax i Staloral 300 w alergii na trawy i przeprowadzono prognozę liczebności populacji na lata 2026-2027. Prognozę liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Purethal oszacowano na podstawie liczby zrefundowanych opakowań (dane NFZ z lat 2021-2024) Prognozę dla leku Oralair przyjęto w oparciu o Prognozę dla Grazax przyjęto w oparciu o . Prognozę dla leku Staloral 300 przyjęto w oparciu o .

Tabela 34. Prognoza liczby pacjentów leczonych lekami Purethal, Oralair, Grazax i Staloral 300 w scenariuszu aktualnym.

Produkt leczniczy	Liczba pacjentów (prognoza), scenariusz aktualny	
	2026 r.	2027 r.
Oralair		
Grazax		
Staloral 300		
Łącznie		

W scenariuszu nowym przyjęto, że część pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym rozpoczęliby terapię produktem leczniczym Purethal, w scenariuszu nowym rozpocznie terapię produktem leczniczym Oralair.

W scenariuszu nowym przyjęto, że pacjenci, którzy stosowaliby produkt leczniczy Oralair w scenariuszu istniejącym (rynek prywatny) będą stosować ten produkt leczniczy w sytuacji objęcia refundacją. Dodatkowo przyjęto, że w latach 2026-2027, odpowiednio nowych pacjentów, którzy rozpoczęliby terapię produktem leczniczym Purethal w scenariuszu istniejącym, rozpocznie leczenie refundowanym produktem leczniczym Oralair w scenariuszu nowym. Udziały poszczególnych leków przyjęto na podstawie . Oszacowano, że Oralair stosowany będzie u odpowiednio , co będzie stanowić odpowiednio poddanych terapii SCIT lub SLIT.

Tabela 35. Prognoza liczby pacjentów leczonych lekami Purethal, Oralair, Grazax i Staloral 300 w scenariuszu nowym.

Produkt leczniczy	Liczba pacjentów (prognoza), scenariusz nowy	
	2026 r.	2027 r.
Oralair**		

Produkt leczniczy	Liczba pacjentów (prognoza), scenariusz nowy	
	2026 r.	2027 r.
Grazax	[redacted]	[redacted]
Staloral 300	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Długość terapii / compliance

[redacted]. W przypadku produktu leczniczego Purethal założona wartość compliance wyniosła [redacted], [redacted]

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono koszty medyczne bezpośrednie:

- koszty leków (wnioskowanego leku oraz leku Purethal),
- koszty nierefundowanych produktów leczniczych Grazax oraz Staloral 300,
- koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leku, diagnostyką oraz monitorowaniem terapii.

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

[redacted]

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem [redacted] wnioskowanego leku

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty pozostałe [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne* [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne* [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN] *	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	7 434 307	7 059 709	[redacted]	[redacted]

** Uwzględniono koszty zakupu i refundacji produktów leczniczych oraz koszty wizyt ambulatoryjnych związanych ze stosowaniem immunoterapii alergenowej u chorych z alergią na pyłki traw*

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Oralair z odpłatnością [redacted] we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariancie z RSS [redacted] natomiast w wariancie bez RSS wydatki wyniosą ok. 7,4 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 7,1 mln w 2. roku refundacji.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz aktualny				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	-618 454	643 060	[redacted]	[redacted]

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane wydatki z perspektywy wspólnej związane refundacją leku Oralair [redacted] we wnioskowanym wskazaniu w wariancie [redacted] natomiast w wariancie bez RSS wydatki spadną o ok. 618 tys. PLN w 1. roku refundacji i wzrosną o ok. 643 tys. PLN w 2. roku refundacji.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki z perspektywy pacjenta: wydatki [redacted] w skali całej leczonej populacji (niezależnie od RSS).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**?**	BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Założenia liczebności populacji zostały oparte . Oszacowania wykonane przez ekspertów są (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3), jednak powstały w oparciu o dane epidemiologiczne. Patrząc na produktu leczniczego Oralair wydaje się, że liczba pacjentów stosujących immunoterapię może być znacznie niższa niż wynikałoby to z danych epidemiologicznych, Dane CeZ pozyskane przez Agencję wskazują, że komparator - Purethal stosowany był w 2024 łącznie u 61 443 pacjentów (u 28 223 dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat i u 33 220 pacjentów dorosłych). Należy jednak zwrócić uwagę, że są to pacjenci zarówno inicjujący terapię, jak i kontynuujący. Ponadto produkt ten stosowany jest w znacznie szerszej populacji, zarówno ze względu na liczbę alergoidów, jak i zarejestrowane i refundowane wskazanie. Dodatkowo, przy założeniu, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji, wnioskowany lek będzie wpisany także na listę leków bezpłatnych dla świadczeniobiorców poniżej 18 r.ż., również można przypuszczać, że liczba pacjentów będzie wyższa niż założona w analizach wnioskodawcy. Podjęzykowa droga podania produktu leczniczego Oralair (swoista immunoterapia podjęzykowa; SLIT) może być preferowana przez chorych w porównaniu z lekiem refundowanym Purethal chrakteryzującym się podskórną drogą podania szczepionki odczulającej (swoista immunoterapia podskórna; SCIT).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Biorąc jednak pod uwagę zapisy ChPL Oralair dotyczące czasu trwania leczenia, że *międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują na minimum 3-letni okres immunoterapii alergenowej w celu uzyskania długotrwałych efektów po przerwaniu leczenia*, przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy może być za krótki.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**TAK**	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	W analizie uwzględniono jedynie zmiany w rynku leków z grupy SCIT (refundowany Purethal). Nie uwzględniono rynku prywatnego ani przejęcia udziałów od refundowanego o 1 lipca 2025 r. produktu leczniczego Grazax, należącego podobnie jak produkt leczniczy Oralair do grupy leków SLIT.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	Analizy wnioskodawcy jako komparator uwzględniają tylko produkt leczniczy Purethal, jedyny produkt leczniczy, który był refundowany w alergii na pyłki roślinne w momencie złożenia wniosku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**TAK**	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**TAK**	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	**TAK**	Wniosek dotyczy odpłatności , co spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji i taki wariant został przedstawiony jako główny. Ponadto, biorąc pod uwagę, że produkt leczniczy Oralair spełnia warunki umieszczenia w wykazie D1 (Leki przysługujące świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia; wydawane pacjentom bezpłatnie), . Umieszczenie produktu leczniczego Oralair po objęciu refundacją na wykazie D1 jest prawdopodobne, biorąc pod uwagę to, że znajduje się tam główny komparator, produkt leczniczy Purethal. Niemniej jednak biorąc po uwagę, że w analogicznej sytuacji, produkt leczniczy Grazax, który wszedł do refundacji od 1 lipca 2025 r., nie został umieszczony na liście D1 i na chwilę obecną nie wiadomo, kiedy to nastąpi, wydaje się, że w przypadku produktu leczniczego Oralair sytuacja może być podobna i wejście na listę D1 opóźnione –
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	**?**	W momencie złożenia wniosku refundacyjnego na wykazie leków refundowanych nie było leków zawierających alergeny pyłków roślin przeznaczonych do stosowania doustnego, w związku z czym wniosek dotyczył wydzielenia nowej grupy limitowej dla ocenianej interwencji. Od 1 lipca 2025 r. do refundacji wszedł produkt leczniczy Grazax (liofilizat podjęzykowy, 75 000 SQ-T), który został zakwalifikowany do nowo wydzielonej grupy limitowej 214.8 — Alergeny pyłków roślin, produkty do stosowania doustnego. Wnioskodawca zauważył to w uzupełnieniu wymagań minimalnych, jednak analizy wnioskodawcy nie zawierają wariantu uwzględniającego wspólną grupę limitową z produktem leczniczym Grazax.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK**	Wnioskodawca nie przedstawił minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania populacji docelowej, natomiast testował przyjęcie alternatywnych wartości kluczowych parametrów analizy, w tym warianty uwzględniające wzrost liczebności populacji leczonej immunoterapią alergenową o 1%, 2% lub 5%.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

1. *Przegląd nie dostarczył aktualnych danych epidemiologicznych.* .
2. *Kalkulacje przeprowadzono . Wykorzystane zostały dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań* .

Komentarz analityków AOTMiT: Oszacowania przedstawione przez ekspertów ankietowanych przez Agencję są niż oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawcy (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3), jednak powstały w oparciu o dane epidemiologiczne. Patrząc na produktu leczniczego Oralair wydaje się, że liczba pacjentów stosujących immunoterapię może być niższa niż wynikałoby to z danych epidemiologicznych. Dane CeZ pozyskane przez Agencję wskazują, że komparator - Purethal stosowany był w 2024 r. łącznie u 61 443 pacjentów (u 28 223 dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat i u 33 220 pacjentów dorosłych). Należy zauważyć, że produkt ten stosowany jest w znacznie szerszej populacji, zarówno ze względu na liczbę alergoidów, jak i zarejestrowane i refundowane wskazanie. Z drugiej strony, podjęzykowa droga podania produktu leczniczego Oralair (swoista immunoterapia podjęzykowa; SLIT) może być preferowana przez chorych w porównaniu z lekiem refundowanym Purethal chrakteryzującym się podskórną drogą podania szczepionki odczulającej (swoista immunoterapia podskórna; SCIT) i wymagającą częstych wizyt pacjenta u alergologa w związku z podaniem leku. .

Dodatkowo, przy założeniu, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji, wnioskowany lek będzie wpisany także na listę leków bezpłatnych dla świadczeniobiorców poniżej 18 r.ż., również można przypuszczać, że liczba pacjentów będzie niż założona w analizach wnioskodawcy.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, a także ewentualne objęcie refundacją 3 produktów leczniczych SLIT (Oralair, Grazax i Staloral 300), należy przypuszczać, że populacja pacjentów, w której do lipca 2025 r. refundowany był jedynie Purethal podawany podskórnie prawdopodobnie zwiększy się z uwagi na łatwiejszy dostęp do leczenia i drogę podania, a udziały rozłożą się pomiędzy dostępne produkty lecznicze.

3. *W analizie podstawowej przyjęto trendy, według których populacja leczonych immunoterapią alergenową . W analizie wrażliwości przyjęto dodatkowe hipotetyczne założenie, że dostępność refundowanego produktu SLIT jeszcze bardziej wpłynie na zwiększenie liczby pacjentów stosujących immunoterapię alergenową.*
4. *W analizie podstawowej przyjęto współczynnik wynoszący*

   Wykorzystano więc źródła danych pozwalające wiarygodnie oszacować realne zużycie.

   .

Ograniczenia wskazane przez analityków:

1. Brak wariantu obliczeń zakładającego finansowanie produktu leczniczego Oralair we wspólnej grupie limitowej z produktem leczniczym Grazax i Staloral 300 (w przypadku objęcia go refundacją). W momencie składania przez wnioskodawcę uzupełnień analiz, opublikowane było już Obwieszczenie MZ obowiązujące od 1 lipca 2025 r., w którym wraz z wprowadzeniem do refundacji produktu leczniczego Grazax, utworzono nową grupę limitową 214.8 Alergeny pyłków roślin, produkty do stosowania doustnego.
2. W analizie jako komparator został uwzględniony jedynie produkt leczniczy Purethal, jedyny refundowany lek stosowany w ramach wnioskowanego wskazania w momencie złożenia wniosku. Nie uwzględniono pozostałych produktów leczniczych stosowanych w ramach rynku prywatnego , w tym nie uwzględniono produktu leczniczego Grazax, który od 1 lipca jest refundowany oraz leku Staloral 300, który jest równolegle oceniany przez Agencję. Przedstawiono natomiast (w ramach przekazanych uzupełnień) zestawienie kosztów 3-letniego leczenia lekiem Oralair i Grazax (str. 72-73 AWA). W uzasadnieniu wskazano, że: *Jedynym produktem leczniczym refundowanym obecnie i na dzień złożenia wniosku w przedmiotowym wskazaniu jest produkt leczniczy Purethal. Co więcej, jego udział w liczbie leczonych pacjentów wynosi ponad . A zatem powyższy produkt leczniczy jest opcją terapeutyczną refundowaną oraz zdecydowanie najczęściej stosowaną w rozważanej populacji pacjentów. (…)*
3. BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania populacji docelowej, natomiast w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca przedstawił warianty uwzględniające wzrost liczebności populacji leczonej immunoterapią alergenową o 1%, 2% lub 5%.
4.

.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono łącznie 14 scenariuszy analizy wrażliwości dla alternatywnych wartości dotyczących następujących parametrów:

- compliance dla Purethal i Oralair równy 100%;
- wzrost liczebności populacji leczonej immunoterapią alergenową o 1%, 2% lub 5%,
- ;
- udziały Oralair:

Wyniki wszystkich wariantów analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy NFZ nie spowodowały zmiany wnioskowania w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się

Tabela 40. Warianty analizy wrażliwości (wydatki inkrementalne) – perspektywa NFZ

Wariant	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Podstawowy	7 434 307	7 059 709		
Compliance =100% dla Purethal i Oralair				
Wzrost liczebności populacji leczonej immunoterapią alergenową: o 5%				
Udziały Oralair:				
udziały Oralair:				

Z perspektywy NFZ największy wpływ na wyniki w wariancie z RSS ma wariant uwzgledniający

W wariancie bez RSS analogicznie największy wpływ na wyniki ma wariant zakładający

Tabela 41. Wybrane warianty analizy wrażliwości – perspektywa wspólna

Wariant	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Podstawowy	-618 454	643 060		

Wariant	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Compliance =100% dla Purethal i Oralair				
Wzrost liczebności populacji leczonej immunoterapią alergenową: o 5%*				
Udziały Oralair:				
udziały Oralair:				

Największy wpływ na wyniki z perspektywy wspólnej

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie *skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Oralair (tabletki podjęzykowe) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dzieci (w wieku powyżej 5 lat), młodzieży i dorosłych (do 65. roku życia) zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i (lub) obecności swoistych IgE w surowicy przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae)*

Według analizy wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Oralair z odpłatnością we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariancie z RSS natomiast w wariancie bez RSS wyniosą ok. 7,4 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 7,1 mln w 2. roku refundacji.

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane wydatki z perspektywy wspólnej związane refundacją leku Oralair we wnioskowanym wskazaniu w wariancie natomiast w wariancie bez RSS spadną o ok. 618 tys. PLN w 1. roku refundacji i wzrosną o ok. 643 tys. PLN w 2. roku refundacji.

W wariancie zakładającym włączenie leku Oralair wydatki płatnika publicznego w wariancie z RSS , natomiast w wariancie bez RSS

48

Największy wpływ na wyniki z perspektywy NFZ ma wariant uwzgledniający

Głównym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie w obliczeniach wspólnej grupy limitowej z produktem leczniczym Grazax, który wszedł do refundacji od 1 lipca 2025 r., oraz Staloral 300, aktualnie ocenianym przez Agencję.

Produkt Oralair był już przedmiotem oceny AOTMiT w 2015 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją (BIP AOTMiT: 088/2015[49]) we wskazaniu: „*leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby*". W ramach analizy wpływu na budżet w 2-letnim horyzoncie założono 50% odpłatność dla Oralair 100&300 IR oraz odpłatność ryczałtową dla Oralair 300 IR, a także kwalifikację do dwóch nowych odrębnych grup limitowej dla każdej z wnioskowanych prezentacji leku. Oszacowania populacji docelowej oparto na opiniach ekspertów klinicznych wnioskodawcy, publikacjach niskiej jakości, a także założeniach własnych wnioskodawcy i w opinii analityków Agencji były one zaniżone. Nie zaproponowano umowy podziału ryzyka, ale w ramach przedłożonych analiz zadeklarowano gotowość jej zawarcia. Według analiz wnioskodawcy, populacja u której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku wyniosła od około 2,6 tys. do 4,3 tys. osób w zależności od roku analizy. Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją leku Oralair spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie od 4,56 mln zł do 6,31 mln zł odpowiednio w 1 i 2 roku analizy, w perspektywie pacjenta spowoduje spadek wydatków o od 2,95 mln zł do 3,24 mln zł odpowiednio w 1 i 2 roku analizy. W ograniczeniach analitycy wskazali, ze *czynnikiem wpływającym na ostateczną wielkość populacji może być fakt, iż oceniana technologia ma bardziej komfortową dla pacjenta drogę podania w postaci tabletki podjęzykowej, niż aktualnie refundowana ze środków publicznych immunoterapia, którą podaje się w formie iniekcji podskórnej, a także wpływa na zmniejszenie liczby wizyt związanych z podaniem leku. Ponadto wydaje się, że refundacja leku Oralair może spowodować wzrost zainteresowania wśród pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii alergenowej, którzy nie podjęli dotąd terapii z zastosowaniem refundowanej szczepionki podskórnej ze względu na ból spowodowany iniekcją, a także konieczność częstych wizyt związanych z podaniem szczepionki (ma to szczególne znaczenie w przypadku populacji pediatrycznej). Dodatkowo istnieje ryzyko, iż immunoterapia w formie szczepionki doustnej Oralair będzie przepisywana pacjentom przez lekarza POZ, a nie lekarza alergologa tak jak ma to miejsce w przypadku immunoterapii podskórnej. Brak konieczności oczekiwania na wizytę u lekarza specjalisty może spowodować znaczny wzrost populacji pacjentów stosujących lek Oralair po objęciu go refundacją ze środków publicznych.*

[49] https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4083-088-2015-zlc?highlight=WyJvcmFsYWlyIl0=

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Oralair *w leczeniu dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae)* przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.07.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Oralair, grass pollen allergen. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów wytycznych: 1 pozytywną: HAS 2012 (Francja), 1 warunkowo pozytywną: CDA-AMC 2013 (Kanada) i 2 negatywne: PHARMAC 2017 (Nowa Zelandia) i PBAC 2016 (Australia). W Irlandii NCPE 2011 po przeprowadzeniu szybkiego przeglądu stwierdziło, że pełna ocena farmakoekonomiczna nie jest zalecana.

We Francji (HAS 2012) decyzja była pozytywna – lek został dopuszczony do refundacji aptecznej (poziom odpłatności 15%) jako leczenie drugiego rzutu po nieskutecznym leczeniu objawowym. Komitet uznał, że Oralair, podobnie jak inny preparat (Grazax), przynosi niewielką, ale istotną korzyść w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym pyłkami traw.

W Kanadzie (CDA-AMC 2013) rekomendacja była pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny, oraz uwzględnieniu dodatkowych warunków: leczenie ma dotyczyć pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na farmakoterapię, rozpoczęcie terapii musi odbywać się u alergologa, a całkowity koszt leczenia Oralair nie może przewyższać kosztów immunoterapii podskórnej (SCIT). W analizie kosztów wykazano, że Oralair jest tańszy lub porównywalny do SCIT, ale skuteczność pozostaje niepewna ze względu na brak badań porównawczych i ograniczenia metodologiczne w analizie pośredniej.

Nowa Zelandia w 2017 r. (PHARMAC) i Australia w 2016 r. (PBAC) wydały negatywne decyzje ze względu na dostępność innych terapii, niepewną skuteczność Oralair i wysokie koszty terapii.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne wnioskowanej technologii

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PHARMAC 2017 (Nowa Zelandia)	Leczenie osób powyżej 5. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa wywołanym pyłkami traw, z towarzyszącym zapaleniem spojówek lub bez, z dodatnim wynikiem testu skórnego i dodatnim mianem IgE na niektóre pyłki traw, u których objawy nie są kontrolowane za pomocą leków przeciwhistaminowych i	**Rekomendacja negatywna** Komitet zauważył, że obecnie (przypis analityka: stan na 2017 r.) istnieje szereg strategii i metod leczenia farmakologicznego dostępnych na receptę i bez recepty w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, takich jak: doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe, donosowe sterydy, w ciężkich przypadkach kuracje doustnymi sterydami, stabilizatorami mastocytów i antagonistami receptora leukotrienowego. Członkowie Komisji zauważyli, że immunoterapia w leczeniu odczulania alergicznego nieżytu nosa nie jest obecnie finansowana z programu Pharmaceutical Schedule jednak zauważyli, że niektóre District Health Boards oferują obecnie dotowane podskórne terapie odczulania immunologicznego niektórym pacjentom, chociaż dostęp do tych metod leczenia są zróżnicowane w poszczególnych częściach kraju. Komitet zauważył, że obecnie na rynku prywatnym w Nowej Zelandii dostępnych jest wiele zarejestrowanych immunoterapii alergenowych do leczenia alergicznego nieżytu nosa. Zaznaczył jednak, że Oralair jest jedyną immunoterapią podjęzykową (SLIT),

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	kortykosteroidów donosowych lub u których występuje nietolerancja leczenia objawowego.	podczas gdy inne zarejestrowane produkty są podawane w formie immunoterapii podskórnej (SCIT). Komitet uznał, że immunoterapia podjęzykowa (SLIT) byłaby łatwiejsza w podaniu niż terapia podskórna. Uznał, że chociaż w badaniach klinicznych preparatu Oralair nie zgłoszono żadnych przypadków anafilaksji, pierwszą dawkę należy podać w gabinecie lekarza rodzinnego lub w specjalistycznym ośrodku z zapleczem resuscytacyjnym. Członkowie uznali, że gdyby ten produkt został sfinansowany, prawdopodobnie zwiększyłoby to liczbę wizyt u lekarza rodzinnego i specjalisty, zwłaszcza że karta charakterystyki dla Nowej Zelandii wskazuje, że pierwszą dawkę należy podać pod nadzorem lekarza i monitorować pacjenta przez 30 minut. Nie jest jasne, czy zgłaszane korzyści przełożą się na korzyści w realnej praktyce. Komitet uznał, że biorąc pod uwagę długi czas trwania leczenia, może to prowadzić do znacznego ryzyka obciążenia budżetu.
PBAC 2016 (Australia)	Podjęzykowa forma immunoterapii alergenowej zawierającej Dactylis glomerata z Poa pratensis z Lolium perenne z Anthoxanthum odoratum i Phleum pratense (które będą sprzedawane pod nazwą handlową Oralair) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa/zapalenia spojówek wywołanego przez pyłki traw.	**Rekomendacja negatywna** Zwrócono uwagę na niepewności przeprowadzonej analizy ekonomicznej – przeprowadzono analizę kosztów efektywności(porównanie Oralair vs placebo). Komisja PBAC stwierdziła, że oszacowanie opłacalności na podstawie przedłożonej analizy ekonomicznej było trudne do zinterpretowania.
CDA-AMC 2013 (Kanada)	Alergiczny nieżyt nosa (pyłki traw)	**Rekomendacja pozytywna, warunkowa** Zgoda na refundację pod warunkiem obniżenia ceny oraz w przypadku gdy: • produkt leczniczy Oralair będzie stosowany u pacjentów, którzy nie osiągnęli wystarczającej poprawy w ramach leczenia farmakologicznego lub go nie tolerowali, • leczenie produktem Oralair będzie rozpoczynane przez lekarza alergologa, • rekomendowane przez CDEC warunki finansowe tj.: koszt sezonowego leczenia alergicznego nieżytu nosa za pomocą 5-GPAE nie powinien przekraczać kosztu leczenia za pomocą immunoterapii podskórnej (SCIT). Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów porównującą 5-GPAE z wyciągami alergenów SCIT podawanymi sezonowo i całorocznie. Ponieważ nie przeprowadzono badań porównawczych 5-GPAE z SCIT, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie, aby potwierdzić założenie o podobnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie 5-GPAE i SCIT. Wnioskodawca oszacował, że w pierwszym roku leczenia całkowity koszt (leczenie, opłaty za wydanie leku, wizyty lekarskie i leczenie działań niepożądanych) 5-GPAE ([poufna cena usunięta na prośbę producenta]) był niższy niż w przypadku całorocznego SCIT i zbliżony do sezonowego SCIT. W kolejnych latach leczenia koszty 5-GPAE i sezonowego SCIT były podobne, natomiast koszty całorocznego SCIT spadły. Komitet zwrócił uwagę na brak randomizowanych badań typu „head-to-head" porównujących 5-GPAE z SCIT. Pośrednie porównanie przedstawione przez producenta nie uwzględniało tych samych szacunków parametrów, a minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) związana ze skalą objawów nie została podana. W związku z tym skuteczność kliniczna 5-GPAE w porównaniu z SCIT pozostaje niepewna. Wskazania do stosowania 5-GPAE według Health Canada ograniczają się do pacjentów, u których występował brak odpowiedzi na konwencjonalną farmakoterapię lub nie była tolerowana; Jednakże badania uwzględnione we wniosku CDR nie ograniczały się do tych pacjentów. Komitet uznał, że potencjalną korzyścią ze stosowania 5-GPAE jest zmniejszona potrzeba konsultacji lekarskiej; zauważył jednak, że istnieje niepewność co do długoterminowego bezpieczeństwa 5-GPAE.
HAS 2012 (Francja)	Leczenie alergicznego nieżytu nosa, z zapaleniem spojówek lub bez, wywołanego przez alergeny pyłków traw, u dorosłych, młodzieży i dzieci (powyżej 5 roku życia) z klinicznie istotnymi objawami, potwierdzonym dodatnim	**Rekomendacja pozytywna** Komitet ds. przejrzystości zaleca włączenie do listy leków refundowanych przez National Health Insurance oraz do listy leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i różnych usług publicznych we wskazaniach i dawkach podanych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Tryb refundacji: refundacja apteczna. Poziom odpłatności: 15%. Oralair może być stosowany jako leczenie drugiego rzutu, gdy leczenie objawowe lekami przeciwhistaminowymi i/lub kortykosteroidami okazało się nieskuteczne. Jeśli

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	wynikiem testu skórnego i/lub obecnością swoistej IgE dla pyłków traw.	nie nastąpi istotna poprawa objawów, leczenia nie należy kontynuować w kolejnym roku. Dodatkowo Komitet HAS uważa, że Oralair, podobnie jak Grazax, oferuje niewielką poprawę w zakresie rzeczywistych korzyści (IAB IV) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek wywołanych pyłkami traw u pacjentów, którzy nie reagują odpowiednio na leczenie objawowe, tj. leki przeciwhistaminowe i/lub kortykosteroidy podawane dowolną drogą.
NCPE 2011 (Irlandia)	Leczenie alergicznego nieżytu nosa, spowodowanego pyłkami traw, z towarzyszącym zapaleniem spojówek lub bez, u dorosłych, młodzieży i dzieci (powyżej 5. roku życia) z klinicznie istotnymi objawami potwierdzonymi dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) dodatnim mianem swoistych IgE skierowanych przeciwko pyłkom traw.	Rekomendacja negatywna. Pełna ocena farmakoekonomiczna nie jest zalecana*. ** ocena jest przeprowadzana dla wszystkich nowych leków, aby sprawdzić, czy lek wymaga dogłębnej oceny HTA*

5-GPAE – 5-grass pollen allergen extract; CDA-AMC – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS – Haute Autorité de Santé; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (informacje dotyczą trzech wnioskowanych prezentacji Oralair, chyba, że wskazano inaczej)

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Belgia	Nie	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	
Cypr	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	
Czechy	Tak	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Dania	Tak***	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Estonia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie***	Nie dotyczy	
Francja	Tak**	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Grecja	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	
Hiszpania	Tak**	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Holandia	Tak***	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Irlandia	Tak	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Islandia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	
Litwa	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	
Luksemburg	Tak***	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Łotwa	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	
Malta	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak***	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Norwegia	Tak***	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Portugalia	Nie dotyczy*	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie**	Nie dotyczy	
Słowacja	Tak	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Słowenia	Tak	zgodnie z ChPL współfinansowanie (preskrypcja alergologa)	
Szwajcaria	Tak	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Szwecja	Tak***	zgodnie z ChPL współfinansowanie	
Węgry	Nie	Nie dotyczy	
Włochy	Tak	zgodnie z ChPL współfinansowanie	

* wszystkie 3 prezentacje leku Oralair nie są dostępne w obrocie

** tylko Oralair 300 IR 90 tabl. nie jest dostępny w obrocie (GTIN: 05909990779130)

*** tylko Oralair 300 IR 30 tabl. nie jest dostępny w obrocie (GTIN: 05909990779109)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na 30.04.2025 r.) produkt leczniczy Oralair jest refundowany w 15 na 30 wyżej wymienionych krajów UE i EFTA, w tym jedynie w 7 krajach (Czechy, Słowacja, Norwegia i Słowenia) refundowane są wszystkie 3 oceniane prezentacje Oralair. Refundacja w każdym z tych krajów dotyczy pełnego zakresu wskazań zgodnie z ChPL,

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.05.2025 r., o znakach PLR.4500.1019.2025.2.RBO, PLR.4500.1020.2025.2.RBO, PLR.4500.1021.2025.2.RBO (data wpływu do AOTMiT 13.05.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Oralair 100 IR & 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 100 IR; 300 IR, 31 tabl., GTIN: 05909990779093,
- Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 300 IR, 30 tabl., GTIN: 05909990779109,
- Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabletki podjęzykowe, 300 IR, 90 tabl., GTIN: 05909990779130.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.06.2025 r. znak pisma OT.423.0.4.2025.2.PZ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.06.2025 r.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla produktu Oralair w zdefiniowanej populacji jest preparat do immunoterapii podskórnej - Purethal. Wybór komparatora jest prawidłowy. Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę, że we wnioskowanej populacji należy uwzględnić również produkty lecznicze nabywane przez pacjentów w ramach rynku prywatnego, w tym Staloral 300 i Grazax. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, są one technologiami opcjonalnymi dla produktu leczniczego Staloral 300 (podobnie jak refundowany produkt leczniczy Purethal, uwzględniony w analizach wnioskodawcy). Ponadto należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Grazax, został objęty finansowaniem z dniem 1 lipca 2025 roku., a obecnie obok procesu prowadzonego dla produktu Oralair, ocenie AOTMiT podlega preparat Staloral 300.

W odpowiedzi na prośbę, wyrażoną w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, o uwzględnienie ww. nierefundowanych terapii jako komparatorów Wnioskodawca zaznaczył, że

[redacted]. *(…) Mając na uwadze umieszczenie produktu Grazax na obowiązującej od 1 lipca 2025 roku liście leków refundowanych (zgodnie z opublikowanym nowym Obwieszczeniem MZ), należy zwrócić uwagę, że choć zarówno produkt Grazax, jak i produkt Oralair należą do grupy leków stosowanych w immunoterapii alergenowej drogą podjęzykową (SLIT), to istnieją istotne różnice w zakresie składu alergenowego, harmonogramu leczenia, profilu klinicznego oraz populacji docelowej, które stanowią elementy wyraźnie różnicujące te dwa produkty lecznicze.* Należy zaznaczyć, że w ramach uzupełnień Wnioskodawca przedstawił koszty*: kompletnej 3-letniej terapii produktami leczniczymi Oralair i Grazax.*

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie efektywności klinicznej produktu Oralair z produktem Purethal w leczeniu dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae).

Do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- 4 randomizowane badania kliniczne (RCT) porównujące stosowanie produktu leczniczego Oralair 300 IR z placebo u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek wywołanym pyłkami traw – w tym 3 badania w populacji dorosłych oraz 1 w populacji dzieci i młodzieży;
- 2 przeglądy systematyczne, w tym metaanalizę oceniającą skuteczność oraz analizę porównującą skuteczność, bezpieczeństwo i koszty różnych form immunoterapii alergenowej;
- 6 badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dotyczących m.in. skuteczności, jakości życia, satysfakcji pacjentów, wskaźnika korzyści oraz bezpieczeństwa i tolerancji stosowania produktu Oralair.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących Oralair i Purethal we wnioskowanym wskazaniu, dlatego przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, wykorzystując placebo jako wspólny komparator. Analizę oparto na danych z 4 badań RCT dotyczących Oralair (w populacji pediatrycznej i dorosłych) oraz 1 badania RCT oceniającego Purethal u dorosłych pacjentów. Porównanie objęło pierwszy rok leczenia (jeden sezon pylenia).

W ocenie Wnioskodawcy, populacje włączone do analizowanych badań były zasadniczo homologiczne pod względem kryteriów włączenia (alergiczny nieżyt nosa i/lub zapalenie spojówek indukowany pyłkami traw, dodatni test skórny). Kryteria wykluczenia były częściowo zbieżne, z wyjątkiem badania dla Purethalu, w którym ich nie określono. Próby dotyczące Oralair charakteryzowały się wysoką jakością metodologiczną i spójnością raportowania; badanie dla Purethal wyróżniało się ograniczoną jakością (brak danych o randomizacji, niewielka liczebność próby, ograniczone dane skuteczności i bezpieczeństwa). Różnice w punktach końcowych ujednolicono przy użyciu standaryzowanej różnicy średnich (SMD).

W ramach porównania pośredniego Oralair vs Purethal, obejmującego jedynie dwa punkty końcowe - redukcję nasilenia objawów (SS) oraz zużycie leków stosowanych doraźnie (MS), nie odnotowano IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

W ramach porównania bezpośredniego Oralair 300 IR vs placebo, przeprowadzona metaanaliza obejmująca 4 badania RCT wykazała IS redukcję średniego nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS w grupie Oralair, a także IS zmniejszenie zużycia leków stosowanych doraźnie oraz złożonego punktu końcowego obejmującego średnią nasilenia objawów i zużycia leków.

IS redukcję w zakresie punktu końcowego dot. jakości życia ocenianej za pomocą skali RQLQ odnotowano w grupie Oralair vs PLC, co wskazuje na poprawę ocenianej jakości życia. Efekt ten wykazano w trzech badaniach przeprowadzonych w populacji dorosłej.

Analiza badań RWE potwierdziła, że przed- i okołosezonowe stosowanie preparatu Oralair 300 IR u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek (ANN/ARC) wywołanym pyłkami traw prowadziło do istotnej redukcji nasilenia objawów choroby (Pfaar 2015, Shah-Hosseini 2015/2017, Antolin-Amerigo 2017), zmniejszenia zużycia leków objawowych (Pfaar 2015, Shah-Hosseini 2015/2017, Devillier 2017), poprawy jakości życia ocenianej kwestionariuszami RQLQ (Antolin-Amerigo 2017), wysokiego poziomu satysfakcji z terapii (Antolin-Amerigo 2017), uzyskania klinicznie istotnej korzyści w skali PBI-AR (Klein 2021),

a także długoterminowych efektów w postaci redukcji ryzyka rozwoju i progresji astmy (Devillier 2017, Zielen 2018), przy jednoczesnym potwierdzeniu bardzo dobrej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania preparatu (Pfaar 2015, Shah-Hosseini 2015/2017, Klein 2021).

Wyniki badań wtórnych

Celem badania Di Bona 2024 było potwierdzenie skuteczności terapii 300 IR poprzez przeprowadzenie metaanalizy badań z randomizacją (RCT) z udziałem pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek (ARC), z towarzyszącą lub bez współistniejącej łagodnej/przerywanej astmy. W badaniu analizie poddano włączone przez Wnioskodawcę do przeglądu systematycznego publikacje dot. badań V052, V034, V053. IS redukcję w grupie Oralair vs placebo odnotowano dla punktów końcowych dot. zmniejszenia nasilenia objawów (SS, ang. symptom score) oraz zmniejszenia stosowania leków objawowych (MS, ang. medication score). Analizy podgrup według wieku, regionu geograficznego, w którym przeprowadzono badanie (Europa vs USA), oraz statusu astmy nie wykazały istotnych różnic pomiędzy podgrupami.

Celem badania Dranitsaris 2014 była pośrednia analiza porównawcza skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów Oralair, Grazax i SCIT, w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa. Do przeglądu włączono *20 badań RCT, w tym 5 badań typu DBRCT: Didier 2007, Mosges 2007, Horak 2009, Halken 2010 (do badania Wahn 2009) oraz Didier 2011*. Przeprowadzono systematyczny przegląd placebo-kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badań randomizowanych, porównujących Oralair, Grazax i SCIT. Analiza wykazała lepszą skuteczność Oralair w porównaniu do SCIT i Grazax. Oralair wiązał się z oszczędnościami w porównaniu do SCIT i Grazax w pierwszym roku leczenia. Oralair w opinii autorów wykazuje przynajmniej równą skuteczność i porównywalne bezpieczeństwo w porównaniu do SCIT oraz Grazax, przy niższych kosztach rocznych.

Analiza bezpieczeństwa

W analizie pośredniej Oralair vs Purethal nie odnotowano IS różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości przerwania leczenia ogółem. W odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego zgonów, oparto się na wynikach dwóch badań, w których nie odnotowano zgonów w żadnej z analizowanych grup.

W ramach porównania bezpośredniego Oralair vs placebo, w grupie Oralair IS częściej odnotowywano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, świąd jamy ustnej, obrzęk ust oraz podrażnienie gardła, a także wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, które pojawiło się w trakcie lub po podaniu pierwszej dawki leku (TAEs) ogółem.

Rzeczywista praktyka kliniczna

W klasyfikacji działań niepożądanych według systemu MedDRA, najczęściej zgłaszane reakcje po zastosowaniu preparatu Oralair obejmowały:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe – zgłaszane u 27,5% pacjentów (Pfaar 2015) i 19,8% (Eberle 2014[50]); dominowały objawy miejscowe, takie jak parestezje, świąd czy obrzęk jamy ustnej, obrzęk języka, pieczenie warg, ból podczas przełykania (częstość występowania ≤2%);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – występowały u 13,6% (Pfaar 2015) i 12,3% pacjentów (Eberle 2014); najczęściej raportowano podrażnienie gardła.
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – odnotowano u 3,1% (Pfaar 2015) i 2,3% pacjentów (Eberle 2014);
- zaburzenia układu nerwowego – wystąpiły u 3,2% (Pfaar 2015) i 2,3% (Eberle 2014); dominowały parestezje.
- zaburzenia oczu – zgłaszane przez 1,7% (Pfaar 2015) i 1,8% chorych (Eberle 2014), w tym świąd oczu.
- zaburzenia ucha i błędnika – raportowane u 2,1% (Pfaar 2015) i 1,5% pacjentów (Eberle 2014), w tym świąd ucha.

Badania wtórne

W badaniu Di Bona 2024 wykazano, że odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (TEAE) był IS wyższy w grupie otrzymującej 300 IR w porównaniu z placebo (71,0% vs 54,1%) (p<0,0009), podobnie jak odsetek rezygnacji z leczenia z powodu TEAE – odpowiednio 5,6% vs. 1,0% (p < 0,00001). Większość TEAE miała łagodny i przemijający charakter.

[50] Wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie obserwacyjne przeprowadzone w Niemczech w 2009-2011 r., obejmujące populację pacjentów w wieku 5-17 lat (N=829). Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji przed- i okołosezonowego stosowania Oralair 300 IR (SLIT). Średni zgłaszany czas stosowania Oralai 300IR wynosił 190 ± 89 dni.

Analiza pośrednia badań RCT przeprowadzona w badaniu Dranitsaris 2014 wykazała, że wszystkie oceniane formy immunoterapii (Oralair, Grazax oraz SCIT) miały porównywalny profil bezpieczeństwa. Nie wykazano IS różnic w ryzyku przerwania leczenia pomiędzy Oralair 300 IR vs SCIT. Wykazano natomiast, że ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych było IS wyższe w grupie Oralair vs Grazax (5,6% vs 3,5%, RR=2,58, p=0,035).

Jednym z kluczowych ograniczeń analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Oralair względem preparatu Purethal. Zamiast tego przeprowadzono analizę, której wiarygodność ogranicza heterogeniczność badań źródłowych. W szczególności uwagę zwraca istotna różnica w wielkości próby – badanie dotyczące Purethal obejmowało jedynie 20 pacjentów, podczas gdy każde z badań dla Oralair liczyło co najmniej 100 uczestników w każdym ramieniu, co zmniejsza porównywalność wyników i zwiększa ryzyko błędu statystycznego. Mimo że wszystkie cztery główne badania RCT dla Oralair były metodologicznie poprawne, dobrze zaprojektowane i prezentowały wysoki poziom dowodów, nie były one w pełni spójne z zakresem wnioskowanej populacji. Wnioskowane wskazanie, choć zgodne z zapisami ChPL, nie uwzględnia kryteriów kwalifikacji stosowanych w badaniach klinicznych takich jak umiarkowany do ciężkiego przebieg choroby, czy minimalny 2-letni czas trwania objawów. W analizie porównawczej uwzględniono jedynie dwa punkty końcowe dotyczące skuteczności (nasilenie objawów i zużycie leków objawowych) oraz dwa dotyczące bezpieczeństwa (przerwania leczenia i zgon), co dodatkowo ogranicza pełną ocenę wartości terapeutycznej interwencji. Kolejnym ograniczeniem jest brak porównań z innymi produktami SLIT (np. Grazax). Wnioskodawca zrezygnował z ich uwzględnienia, argumentując różnice w składzie i populacjach docelowych, jednak w ocenie Agencji brak takiego zestawienia utrudnia pełną ocenę wartości terapeutycznej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena kosztów stosowania produktu Oralair (wyciąg alergenów z pyłków traw) w leczeniu dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa (ANN) z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae).*

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie kosztów stosowania leku Oralair (podjęzykowa immunoterapia swoista (SLIT) względem preparatu Purethal (podawanego w ramach immunoterapii podskórnej, SCIT). Dodatkowo przedstawiono zestawienie kosztów stosowania Oralair z produktem leczniczym Grazax.

Wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost minimization analysis) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA, ang. cost consequence analysis). Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą minimalizacji kosztów, stosowanie produktu leczniczego Oralair z perspektywy NFZ generuje rocznie [redacted] w porównaniu do leczenia preparatem Purethal ([redacted] i o 688 PLN przy braku RSS). Natomiast z perspektywy wspólnej, stosowanie produktu Oralair jest [redacted] od komparatora ([redacted] i o 1 157 PLN przy braku RSS).

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych dla analiz Wnioskodawca na prośbę analityków Agencji przedstawił zestawienie kosztów 3-letniej terapii produktami Oralair i Grazax. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy 3-letni koszt stosowania produktu Oralair wiąże się [redacted] całoroczne stosowanie produktu leczniczego Grazax [redacted]

W wariancie z RSS obliczona przez wnioskodawcę cena zbytu netto z perspektywy płatnika publicznego, przy której różnica kosztów terapii preparatem Oralair a komparatorem jest równa zero wynosi w zależności od opakowania [redacted] natomiast obliczona CZN z perspektywy wspólnej wynosi [redacted]

W wariancie nieuwzględniającym RSS progowa CZN z perspektywy NFZ wynosi [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted]

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Oralair nad technologią opcjonalną, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Z uwagi na fakt, iż lek Purethal na dzień składania wniosku był jedynym lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę spełniały jednocześnie kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy produkt leczniczy Oralair

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących produkt Oralair z preparatem Purethal w analizowanej populacji chorych. Ze względu na brak możliwości oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu, jako podstawową technikę analityczną należałoby uznać analizę kosztów konsekwencji.

W opinii analityków Agencji zasadnym byłoby uwzględnienie w analizie ekonomicznej także refundowanego od 1 lipca 2025 r. preparatu Grazax oraz aktualnie ocenianego w Agencji leku Staloral 300 – Wnioskodawca w uzupełnieniach przedstawił zestawienie kosztów pomiędzy lekiem Oralair a Grazax. Ograniczeniem jest również brak wyników analizy dla wariantu zakładającego refundację wnioskowanego leku we wspólnej grupie limitowej ze wskazanymi preparatami. Należy jednak zauważyć, że ew. zmiana wysokości limitu finansowania będzie miała wpływ jedynie na wyniki scenariusza zakładającego wnioskowanego leku, natomiast scenariusz .

W ramach obliczeń własnych AOTMiT przedstawiono porównanie kosztów wnioskowanej terapii, refundowanych produktów Purethal i Grazax oraz nierefundowanego preparatu Staloral 300. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują, że z perspektywy wspólnej roczny oraz 3-letni koszt stosowania preparatu Oralair jest niż koszty całorocznego stosowania produktu Grazax oraz od stosowania leków Purethal (stosowany całorocznie) i Staloral 300 (stosowany okołosezonowo).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według analizy wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Oralair z odpłatnością we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariancie z RSS natomiast w wariancie bez RSS wyniosą ok. 7,4 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 7,1 mln w 2. roku refundacji.

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane wydatki z perspektywy wspólnej związane z refundacją leku Oralair we wnioskowanym wskazaniu w wariancie natomiast w wariancie bez RSS spadną o ok. 618 tys. PLN w 1. roku refundacji i wzrosną o ok. 643 tys. PLN w 2. roku refundacji.

W wariancie zakładającym włączenie leku Oralair wydatki płatnika publicznego w wariancie z RSS , natomiast w wariancie bez RSS

Największy wpływ na wyniki z perspektywy NFZ ma wariant uwzgledniający

Głównym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie w obliczeniach wspólnej grupy limitowej z produktem leczniczym Grazax, który wszedł do refundacji od 1 lipca 2025 r., oraz Staloral 300, aktualnie ocenianym przez Agencję.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych: 1 pozytywną: HAS 2012 (Francja), 1 warunkowo pozytywną: CDA-AMC 2013 (Kanada) i 2 negatywne: PHARMAC 2017 (Nowa Zelandia) i PBAC 2016 (Australia). W Irlandii NCPE 2011 po przeprowadzeniu szybkiego przeglądu stwierdziło, że pełna ocena farmakoekonomiczna nie jest zalecana.

We Francji (HAS 2012) decyzja była pozytywna – lek został dopuszczony do refundacji aptecznej (poziom odpłatności 15%) jako leczenie drugiego rzutu po nieskutecznym leczeniu objawowym. Komitet uznał, że Oralair,

podobnie jak inny preparat (Grazax), przynosi niewielką, ale istotną korzyść w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym pyłkami traw.

W Kanadzie (CDA-AMC 2013) rekomendacja była pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny, oraz uwzględnieniu dodatkowych warunków: leczenie ma dotyczyć pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na farmakoterapię, rozpoczęcie terapii musi odbywać się u alergologa, a całkowity koszt leczenia Oralair nie może przewyższać kosztów immunoterapii podskórnej (SCIT). W analizie kosztów wykazano, że Oralair jest tańszy lub porównywalny do SCIT, ale skuteczność pozostaje niepewna ze względu na brak badań porównawczych i ograniczenia metodologiczne w analizie pośredniej.

Nowa Zelandia w 2017 r. (PHARMAC) i Australia w 2016 r. (PBAC) wydały negatywne decyzje ze względu na dostępność innych terapii, niepewną skuteczność Oralair i wysokie koszty terapii.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

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

Tabela 44. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wobec powyższego we wszystkich analizach jako komparatory, oprócz preparatu Purethal, należy także uwzględnić produkty lecznicze nabywane przez pacjentów w ramach rynku prywatnego (Grazax, Allergovit oraz Staloral 300). Zostały one wskazane w analizie wpływu na budżet (BIA Oralair) jako najczęściej stosowane w odczulaniu na pyłki traw i jednocześnie jako terapie, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię. Ponadto, produkty lecznicze Grazax1 i Staloral 3002 są w trakcie procesu refundacyjnego. Biorąc pod uwagę powyższe analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia, § 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia. Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnej praktyce medycznej, a także zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, w zakresie komparatorów i kosztów.	NIE	W opinii analityków oprócz preparatu Purethal w analizach należy uwzględnić również produkty lecznicze Staloral 300 oraz Grazax. W ocenianym wskazaniu Grazax został objęty finansowaniem z dniem 1 lipca 2025 roku, natomiast obecnie ocenie AOTMiT podlega preparat Staloral 300. Wnioskodawca wyjaśnił, że *kierując się obowiązującym Obwieszczeniem MZ oraz dostępnymi danymi na temat wielkości refundacji [redacted] produktów stosowanych w immunoterapii alergenowej u chorych z alergią na pyłki traw w Polsce, za adekwatny komparator dla wnioskowanej technologii uznano produkt leczniczy Purethal – refundowany i stosowany najczęściej [redacted] w polskiej praktyce klinicznej leczenia ANN z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw.* *Mając na uwadze umieszczenie produktu Grazax na obowiązującej od 1 lipca 2025 roku liście leków refundowanych (zgodnie z opublikowanym nowym Obwieszczeniem MZ [**Błąd! Nie można odnaleźć źródła o dwołania.**]), należy zwrócić uwagę, że choć zarówno produkt Grazax, jak i produkt Oralair należą do grupy leków stosowanych w immunoterapii alergenowej drogą podjęzykową (SLIT), to istnieją istotne różnice w zakresie składu alergenowego, harmonogramu leczenia, profilu klinicznego oraz populacji docelowej, które stanowią elementy wyraźnie różnicujące te dwa produkty lecznicze.*

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Badanie V052	Wahn, Ulrich, et al. "Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis." Journal of Allergy and Clinical Immunology 123.1 (2009): 160-166. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.009
	Halken, Susanne, et al. "Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents." *Pediatric allergy and immunology* 21.6 (2010): 970-976. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01050.x
Badanie V034	Didier, Alain, et al. "Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5–grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120.6 (2007): 1338-1345. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.07.046
	Horak, F., et al. "Implementation of pre-seasonal sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet during optimal dosage assessment." *Clinical & Experimental Allergy* 39.3 (2009): 394-400. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03153.x
	Didier, A., et al. "Agreement of efficacy assessments for five-grass pollen sublingual tablet immunotherapy." *Allergy* 64.1 (2009): 166-171. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01767.x
	Malling, H-J., et al. "Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis." *Clinical & Experimental Allergy* 39.3 (2009): 387-393. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03152.x
Badanie V053	Didier, Alain, et al. "Sustained 3-year efficacy of pre-and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen–induced rhinoconjunctivitis." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128.3 (2011): 559-566. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.022
	Didier, A., et al. "Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis." *Clinical & Experimental Allergy* 43.5 (2013): 568-577. https://doi.org/10.1111/cea.12100
	Didier, Alain, et al. "Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score." *Clinical and translational allergy* 5.1 (2015): 12.. https://doi.org/10.1186/s13601-015-0057-8
Badanie V061	Cox, Linda S., et al. "Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130.6 (2012): 1327-1334. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.032
Brewczynski 1999	Brewczynski,P. Z. and Kroon,A. M., 20000507037, German, Journal article, 0344-5062, 22, (7), Allergologie, (411–420), Efficacy and safety of immunotherapy with modified grass pollen allergens. Results of a placebo-controlled study., (1999)
Di Bona 2024	Di Bona, Danilo, et al. "A 300 IR 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablet-specific systematic review and meta-analysis confirms its clinical benefits for patients with allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma." *World Allergy Organization Journal* 17.11 (2024): 100985. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100985
Dranitsaris 2014	Dranitsaris G, Ellis AK. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost. J Eval Clin Pract. 2014 Jun;20(3):225-38. doi: 10.1111/jep.12112. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24444390. https://doi.org/10.1111/jep.12112
Antolin-Amerigo 2017	Antolín-Amerigo, Darío, et al. "Satisfaction and quality of life of allergic patients following sublingual five-grass pollen tablet immunotherapy in Spain." *Drugs in context* 6 (2017): 212309. https://doi.org/10.7573/dic.212309
Klein 2021	Klein, Toni Maria, et al. "Patient needs and benefits of sublingual immunotherapy for grass pollen-induced allergic rhinitis: an observational study." *Immunotherapy* 13.14 (2021): 1193-1204. https://doi.org/10.2217/imt-2021-0161
Pfaar 2015	Pfaar, Oliver, et al. "Sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet in adult patients with allergic rhinitis: an open, prospective, noninterventional, multicenter study." *BioMed Research International* 2015.1 (2015): 584291. https://doi.org/10.1155/2015/584291
Shah-Hosseini 2015	Shah-Hosseini, Kija, et al. "Optimum treatment strategies for polyallergic patients–analysis of a large observational trial." *Current Medical Research and Opinion* 31.12 (2015): 2249-2259. https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1094653
Shah-Hosseini 2017	Shah-Hosseini, Kija, et al. "Management of grass pollen allergy with 5-grass pollen tablet: results of a 2-year real-life study." *Advances in Therapy* 34.6 (2017): 1382-1397. https://doi.org/10.1007/s12325-017-0535-6
Zielen 2018	Zielen, S., et al. "Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis." *Allergy* 73.1 (2018): 165-177. https://doi.org/10.1111/all.13213
Devillier 2017	Devillier, Philippe, et al. "Grass pollen sublingual immunotherapy tablets provide long-term relief of grass pollen-associated allergic rhinitis and reduce the risk of asthma: findings from a retrospective, real-world database subanalysis." *Expert review of clinical immunology* 13.12 (2017): 1199-1206. https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1398082

Yang 2023	Yang, Jiumei, and Sihong Lei. "Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis." *Frontiers in Immunology* 14 (2023): 1274241. ttps://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1274241
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAO 2023	Cheung AY, Choi DS, Ahmad S, Amescua G, Jhanji V, Lin A, Mian SI, Rhee MK, Viriya ET, Mah FS, Varu DM; American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cornea/External Disease Panel. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern. Ophthalmology. 2024 Apr;131(4):P134-P204. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.12.037. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38349304.
AAAAI ACAAI 2020	Dykewicz MS, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. J Allergy Clin Immunol. 2020 Oct;146(4):721-767. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.007. Epub 2020 Jul 22.
AAO-HNSF 2024	Gurgel, R. K., et al. Executive Summary of Clinical Practice Guideline on Immunotherapy for Inhalant Allergy. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 170(3), 635–667. https://doi.org/10.1002/ohn.650. 2024.
ARIA 2019	Bousquet J et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jan;145(1):70-80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049. Epub 2019 Oct 15. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2022 Jun;149(6):2180.
ARIA 2019 Polska	Samoliński B, Krzych-Fałta E, Piekarska B, et al. 2019 ARIA 2019– zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa – Polska Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2019;6(4):111-126. doi:10.5114/pja.2019.91214.
ARIA 2024	Bousquet J et al. Concepts for the Development of Person-Centered, Digitally Enabled, Artificial IntelligenceeAssisted ARIA Care Pathways (ARIA 2024). J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Oct;12(10):2648-2668.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2024.06.040. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38971567.
ARIA, EAACI 2021	Bousquet J, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. Clin Transl Allergy. 2021 Jun 9;11(4):e12014. doi: 10.1002/clt2.12014. eCollection 2021 Jun.
DGAKI 2022	Pfaar O, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). Allergo J Int. 2014;23(8):282-319. doi: 10.1007/s40629-014-0032-2. PMID: 26120539; PMCID: PMC4479478.
EUFOREA 2021	Scadding GK et al (2021) Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm. Front. Allergy 2:706589.doi: 10.3389/falgy.2021.706589
ICAR-AR 2023	Wise SK,. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. Int Forum Allergy Rhinol. 2023 Apr;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36878860.
PTA/PTChP/PTMR 2023	Pawliczak R, Emeryk A, Kupczyk M, Chorostowska-Wynimko J, Kuna P, Kulus M. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T); Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2023; 10, 1: 1–14 DOI: https://doi.org/10.5114/pja.2023.125458
CDA-AMC 2013	CDA-AMC, https://www.cda-amc.ca/grass-pollen-allergen-extract
HAS 2012	HAS, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/oralair_ct_11609.pdf
NCPE 2011	NCPE, https://www.ncpe.ie/grass-pollen-allergen-extract-oralair/
PBAC 2016	PBAC, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/dactylis-glomerata-psd-july-2016
PHARMAC 2017	PHARMAC, https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2017-02.pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Oralair	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oralair (aktualizacja 09.2023)

13. Załączniki

Zał. 1. Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. Analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków, kwiecień 2025 r.;

Zał. 2. Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. Analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków, kwiecień 2025 r.;

Zał. 3. Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. Analiza ekonomiczna, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków, kwiecień 2025 r.;

Zał. 4. Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków, kwiecień 2025 r.;

Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Oralair we wskazaniu leczenie dzieci (od 5 roku życia), młodzieży oraz dorosłych (do 65 roku życia), u których zdiagnozowano alergiczny nieżyt nosa z lub bez zapalenia spojówek, na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniego wyniku punktowego testu skórnego i/lub obecności swoistych IgE w surowicy skierowanego przeciw pyłkowi jednej z traw z grupy homologicznej traw wiechlinowatych (Pooideae), w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.0.4.2025.2.PZ, Instytut Arcana a CERTARA Company, Kraków, czerwiec 2025 r.