

**Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży
w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem
nosa i (lub) zapaleniem spojówek,
wywołanych rodziną alergenów
będących homologami alergenu brzozy**

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe.....	9
1 Cel raportu	10
2 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności	12
3 Strategia i technika analityczna	15
4 Perspektywa i horyzont czasowy	17
5 Metody	18
5.1 Opis modelu CMA	18
5.1.1 Założenia CMA.....	18
5.1.2 Analizowane koszty.....	19
5.1.2.1 Koszty preparatu Itulazax®	20
5.1.2.2 Koszty preparatu Purethal®	21
5.1.2.3 Koszt preparatu Staloral 300® Brzoza	21
5.1.2.4 Koszt preparatu Allergovit®	22
5.1.2.5 Koszty wizyt ambulatoryjnych	23
5.1.2.6 Koszty transportu z perspektywy pacjenta.....	24
5.1.2.7 Koszty utraconej produktywności.....	26
5.1.3 Użyteczności.....	27
5.1.4 Współczynnik <i>compliance</i>	28
5.1.5 Dyskontowanie	28
5.1.6 Zestawienie parametrów wejściowych	29
5.1.7 Analiza wrażliwości.....	29
5.1.8 Analiza progowa	30
5.1.9 Walidacja	31
5.1.9.1 Walidacja wewnętrzna	31
5.1.9.2 Walidacja zewnętrzna.....	31
5.1.9.3 Walidacja konwergencji - przegląd analiz ekonomicznych.....	31
6 Wyniki CMA	35
6.1 Analiza podstawowa	35
6.2 Analiza wrażliwości	36
6.3 Analiza progowa	37
6.4 Analiza efektów zdrowotnych i kosztów	38
6.5 Analiza konsekwencji kosztów	39
7 Dyskusja i ograniczenia	42

8	Wyniki końcowe	47
9	Podsumowanie i wnioski końcowe	49
10	Aneks	51
10.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	51
10.2	Przegląd systematyczny użyteczności	55
10.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	58
Spis rysunków		61
Spis tabel		62
Bibliografia		64

Wykaz skrótów i akronimów

AC	alergiczne zapalenie spojówek (ang. <i>allergic conjunctivitis</i>)
AIT	immunoterapia alergenowa (ang. <i>alergen immunotherapy</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANN/AR	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i>)
AR/C	alergiczny nieżyt nosa i/lub alergiczne zapalenie spojówek
ARC	alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek
BC	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLN	polski złoty
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SCIT	immunoterapia podskórna (ang. <i>subcutaneous immunotherapy</i>)
SLIT	immunoterapia podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i>)
SQ	metoda standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego
SQ-Bet	jednostka produktu Itulazax®
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierającego 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (Itulazax®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy¹ u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Itulazax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Itulazax), tj. nie uwzględnia dorosłych.

Komparatorem dla produktu leczniczego Itulazax® jest:

- preparaty Purethal® Brzoza i Purethal® Drzewa (refundowane komparatory główne);
- preparaty Staloral 300® Brzoza, Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa (nierefundowane komparatory dodatkowe).

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

Strategia analityczna

Zgodnie z wynikami AKL Itulazax komparatory są aktualnie stosowane i refundowane w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości. Wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe, w związku z czym mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną **przyjęto zbliżoną skuteczność SLIT (immunoterapia podjęzykowa) oraz SCIT (immunoterapia podskórna) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek**. W związku z tym, konserwatywnie zastosowano analizę minimalizacji kosztów dla tego porównania. Ponadto, dodatkowo przedstawiono analizę kosztów konsekwencji.

Struktura i parametry analizy

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania produktu Itulazax® w ramach nowej grupy limitowej w katalogu A1 przy proponowanej cenie zbytu netto na poziomie [REDACTED] PLN/opak. W analizach nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. Analizy przeprowadzono z perspektywy NFZ, wspólnej

¹ Grupa homologiczna brzozy: *Betula verrucosa* (brzoza), *Alnus glutinosa* (olcha), *Carpinus betulus* (grab), *Corylus avellana* (leszczyna), *Quercus alba* (dąb) i *Fagus sylvatica* (buk).

NFZ i pacjenta oraz społecznej (analiza wrażliwości) w horyzoncie 1 roku (tj. bez dyskontowania).

W analizie CMA uwzględniono koszty zakupu leków i koszty wizyt ambulatoryjnych (wariant podstawowy) oraz dodatkowo koszty transportu pacjenta do/z poradni i koszty utraconej produktywności (analiza wrażliwości). Podczas szacowania kosztów korzystano z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 60/2025/DSOZ (koszt wizyt ambulatoryjnych), aktualnego Obwieszczenia MZ, Indeksu Leków MP, danych Głównego Urzędu Statystycznego (średni koszt pracy za 1 godzinę) oraz danych literaturowych (koszt za 1 km przebiegu).

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

Wyniki

Analiza z perspektywy NFZ

- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **mniejsze o 79 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Purethal®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od -250 PLN (minimalne zużycie leku Itulazax®) do 555 PLN (Itulazax® dostępny w ramach katalogu D1). W wariancie podstawowym należy [REDAKTOWANE] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [REDAKTOWANE] względem ceny wnioskowanej do ceny zbytu netto [REDAKTOWANE] aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.
- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **większe o 1 480 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Staloral 300®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od 1 309 PLN (minimalne zużycie leku Itulazax®) do 2 114 PLN (Itulazax® dostępny w ramach katalogu D1). Koszty zakupu preparatu Staloral 300® dla NFZ są równe 0 PLN, natomiast koszty wizyt są takie same, jak w przypadku preparatu Itulazax®, w związku z czym progowa cena zbytu netto preparatu Itulazax® musiała by być [REDAKTOWANE] aby koszt inkrementalny Itulazax® vs Staloral 300® z perspektywy NFZ był równy 0,00 PLN.
- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **większe o 373 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Allergovit®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od 202 PLN (minimalne zużycie leku Itulazax®) do 1 008 PLN (Itulazax® dostępny w ramach katalogu D1). W wariancie podstawowym, aby koszt inkrementalny Itulazax® vs Allergovit® był równy 0,00 PLN należałoby [REDAKTOWANE] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [REDAKTOWANE] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDAKTOWANE]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **większe o 555 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Purethal®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od -1 975 PLN (maksymalny koszt dojazdu do przychodni) do 1 007 (taka sama długość leczenia preparatami Itulazax® i Purethal®). W wariancie podstawowym należy [REDAKTOWANE] cenę

produktu leczniczego Itulazax® o [REDAKTOWANE] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDAKTOWANE], aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.

- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **większe o 1 543 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Staloral 300®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od 1 299 PLN (minimalne zużycie leku Itulazax®) do 1 882 PLN (maksymalne zużycie leku Itulazax®). W wariantcie podstawowym należy [REDAKTOWANE] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [REDAKTOWANE] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDAKTOWANE] aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.
- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **mniejsze o 162 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Allergovit®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od -2 692 PLN (maksymalny koszt dojazdu do przychodni) do 670 PLN (taka sama długość leczenia preparatami Itulazax® i Allergovit®). W wariantcie podstawowym należy [REDAKTOWANE] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [REDAKTOWANE] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDAKTOWANE] aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.

Analiza z perspektywy społecznej

- Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie średniego kosztu dojazdu i kosztów utraconej produktywności) spowodowało oszczędności w przypadku stosowania produktu leczniczego Itulazax® w porównaniu do stosowania preparatu Purethal® (wynik na poziomie -2 968 PLN) i Allergovit® (wynik na poziomie -3 685 PLN) - należałoby zwiększyć cenę produktu leczniczego Itulazax® o odpowiednio [REDAKTOWANE] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto odpowiednio [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE], aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.

Wnioski

Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® w porównaniu do stosowania refundowanych preparatów Purethal® wiąże się z dodatkowymi bezpośrednimi wydatkami dla płatnika publicznego związanymi z zakupem leku, ale też mniejszymi kosztami wizyt ambulatoryjnych, co spowodowało wygenerowanie **oszczędności z perspektywy NFZ**. Z drugiej strony stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje większe wydatki w porównaniu do preparatów Staloral 300® i Allergovit®, przy czym należy podkreślić, że preparaty Staloral 300® i Allergovit® są nierefundowane, co oznacza brak wydatków NFZ na zakup tych leków. Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Purethal® i Staloral 300® oraz mniejsze w porównaniu do preparatów Allergovit®.

Perspektywa społeczna jest najszersza, uwzględnia bowiem nie tylko koszty bezpośrednie związane z zakupem leków i wizytami u specjalisty, ale również koszty istotne z perspektywy chorego (transport do/z poradni) oraz koszty pośrednie, tj. koszty utraconej produktywności opiekunów dzieci. Perspektywa społeczna, w której wykazano znaczne oszczędności wynikające ze stosowania refundowanego preparatu Itulazax® w porównaniu do preparatów Purethal® i Allergovit®, pozwala więc na rzeczywistą i wielowymiarową ekonomiczną ocenę wartości preparatu Itulazax®.

Tab. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - podsumowanie.

Wariant	Koszt inkrementalny
Itulazax® vs Purethal® (różnica kosztów, PLN/rok)	
Perspektywa NFZ	-78,66
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	555,44
Perspektywa społeczna	-2 967,56
Itulazax® vs Staloral 300® (różnica kosztów, PLN/rok)	
Perspektywa NFZ	1 479,58*
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	1 543,23
Perspektywa społeczna	1 543,23
Itulazax® vs Allergovit® (różnica kosztów, PLN/rok)	
Perspektywa NFZ	373,42*
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	-162,12
Perspektywa społeczna	-3 685,12

* brak refundacji preparatów Staloral 300® i Allergovit®.

Należy zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów, w tym refundowanego preparatu Purethal®, są niepewne, nie zostały bowiem potwierdzone w badaniach klinicznych. Z kolei, doustny produkt leczniczy Itulazax® w analizowanej populacji chorych jest lekiem o skuteczności potwierdzonej w badaniu klinicznym wysokiej jakości, tj. randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym TT-06, co wyróżnia go względem aktualnie refundowanego preparatu Purethal® i nierefundowanych preparatów Staloral 300® i Allergovit®. Na tej podstawie można więc przypuszczać, że przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności produktu leczniczego Itulazax® i komparatorów jest założeniem konserwatywnym analizy.

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto, w przypadku dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat szczególne znaczenie może mieć sposób podania leku (tabletki podjęzykowe vs wstrzyknięcia podskórne). Dodatkową korzyść SLIT vs SCIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020), kiedy nie wymagano przerwania terapii SLIT w odróżnieniu od terapii SCIT, którą zalecano zakończyć lub przerwać.

Wprowadzenie finansowania preparatu Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży będzie odpowiedzią na zalecenia polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT Polska 2024), zgodnie z którymi rekomendowane jest m.in.:

- wyrównanie dostępu do leczenia odczulającego dla wszystkich grup wiekowych, przy czym szczególnej uwagi wymaga grupa dzieci między piątym a dwunastym rokiem życia;
- wprowadzenie do refundacji co najmniej dwóch typów szczepionek dla częstych alergenów o alternatywnych drogach podania (SLIT i SCLIT) w celu zabezpieczenia lekowego chorych w wieloletnich terapiach;
- preferowanie szczepionek w oparciu o wiarygodne dowody naukowe w odniesieniu do alergenów częstych, w tym alergenów pyłków roślin.

Słowa kluczowe

12 SQ-Bet, wyciąg alergenowy, Itulazax, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, pyłek brzozy, dzieci, młodzież, analiza ekonomiczna

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierającego 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (Itulazax®) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy² u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Itulazax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Itulazax), tj. nie uwzględnia dorosłych.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce uznano, że komparator główny w niniejszej analizie stanowi preparat Purethal® Brzoza i Purethal® Drzewa (ze względu na dostępność w ramach wykazu leków refundowanych), natomiast komparatory dodatkowe - preparaty Staloral 300® Brzoza, Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa dostępne w ramach rynku prywatnego. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Itulazax).

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

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Itulazax® z komparatorami zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*) w związku z tym, iż w analizie klinicznej (AKL Itulazax) założono co najmniej porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Itulazax® w porównaniu z komparatorami (szczegółowy opis; patrz rozdz. 3). Dodatkowo, przedstawiono również analizę kosztów konsekwencji.

Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E).
Interwencja (I)	Itulazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (<i>Betula verrucosa</i>), zawierający 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym.
Komparator (C)	Komparatory główne (refundowane): Purethal® Brzoza, alergoid pyłku brzozy, zawierający 20 000 AUM w 1 ml zawiesiny do wstrzykiwań.

² Grupa homologiczna brzozy: *Betula verrucosa* (brzoza), *Alnus glutinosa* (olcha), *Carpinus betulus* (grab), *Corylus avellana* (leszczyna), *Quercus alba* (dąb) i *Fagus sylvatica* (buk).

Kryterium	Charakterystyka
	- Purethal® Drzewa, alergoid pyłku brzozy, olchy i leszczyny, zawierający 20 000 AUM w 1 ml zawiesiny do wstrzykiwań. Komparatory dodatkowe (nierefundowane): - Staloral 300® Brzoza, wyciąg alergenowy pyłku brzozy w stężeniu 10 IR/ml i 300 IR/ml, roztwór do stosowania podjęzykowego. - Allergovit® Brzoza, alergoid pyłku brzozy w stężeniu A - 1000 TU/ml i stężeniu B - 10 000 TU/ml, zawiesina do wstrzykiwań. - Allergovit® Drzewa, alergoidy pyłku brzozy, olchy i leszczyny w stężeniu A - 1000 TU/ml i stężeniu B - 10 000 TU/ml, zawiesina do wstrzykiwań.
Perspektywa	- Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), - perspektywa wspólna NFZ i pacjenta, - perspektywa społeczna (analiza wrażliwości).
Horyzont czasowy	1 rok
Parametry	- Koszty nabycia produktu leczniczego Itulazax® (dane Wnioskodawcy) i komparatorów (Obwieszczenie MZ, Indeks Leków MP) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych, dodatkowo koszty transportu i koszty utraconej produktywności w analizie wrażliwości, - średnie, roczne zużycie leków, - liczba wizyt ambulatoryjnych, - średnia odległość poradni od miejsca zamieszkania, - średni czas dojazdu do i z poradni, średni czas wizyty.
Wyniki (O)	Analiza minimalizacji kosztów: - różnica kosztów stosowania produktu leczniczego Itulazax® i komparatorów, - progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Itulazax®. - współczynniki efektów zdrowotnych do kosztów dla refundowanej technologii opcjonalnej. Analiza konsekwencji kosztów.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności

Produkt leczniczy Itulazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierający 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym, nie jest aktualnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania [...]” (Ustawa refundacyjna).

Spośród leków dostępnych w ramach wykazu leków refundowanych o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do leku Itulazax® zidentyfikowano preparat Purethal® (pojedyncze alergoidy pyłków roślin oraz mieszanki alergoidów pyłków roślin), który dostępny jest w ramach grupy limitowej 214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego. Leki Itulazax® i Purethal® różnią się natomiast drogą podania i postacią farmaceutyczną - odpowiednio liofilizat podjęzykowy i zawiesina do wstrzykiwań podskórnych. Należy zauważyć, że do tej pory dla leków z różną drogą podania i postacią farmaceutyczną tworzone były odrębne grupy limitowe, nawet w przypadku braku wykazania istotnego wpływu na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, czego najbliższym przykładem może być grupa limitowa 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego (preparaty Acarizax® i Actair® - tabletki podjęzykowe, Staloral 300® - krople podjęzykowe) oraz grupa limitowa 214.1, Alergeny kurzu domowego (preparat Novo-Helisen Depot® - zawiesina do wstrzykiwań podskórnych), gdzie w raportach nie wykazano przewag klinicznych i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (Zlecenie nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024; AOTMiT BIP). Ponadto, w zleceniu nr 233/2024 (AOTMiT BIP) była identyczna sytuacja, tj. porównanie preparatów SLIT i SCIT w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłek traw u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, nie wykazano przewag klinicznych, przeprowadzono minimalizację kosztów i Agencja uznała wnioskowanie o refundację preparatu Grazax® w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej za zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji (AWA Grazax 2025), co znalazło odzwierciedlenie w najnowszym Obwieszczeniu MZ w postaci nowej grupy limitowej 214.8. Co więcej, efekt kliniczny produktu leczniczego Itulazax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym, podczas gdy preparat Purethal® jest aktualnie stosowany i refundowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatem Purethal® (patrz AKL Itulazax). **Mając na uwadze powyższe, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.**

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Itulazax® w ramach nowej grupy limitowej (proponowana nazwa: „Alergeny pyłków drzew - produkty do stosowania doustnego”) w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”).

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności (Ustawa refundacyjna):

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3 (Ustawa refundacyjna).

Wnioskowana cena zbytu netto dla preparatu Itulazax® wynosi [REDAKTOWANE] (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2025 roku ustalono na 4 666 PLN (Rozporządzenie RM).

Produkt leczniczy Itulazax®, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania **nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r. (233,30 PLN) i wynosi [REDAKTOWANE]** W związku z powyższym koszt miesięcznej terapii produktem leczniczym Itulazax® spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy).

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Itulazax®, standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej 12 SQ-Bet (30 liofilizatów doustnych) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Wnioskowana cena produktu leczniczego Itulazax®.

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDŚ, PLN
Itulazax, 12 SQ-Bet, 30 liofilizatów doustnych							

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

W analizach nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

3 Strategia i technika analityczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (AKL Itulazax) nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu leczniczego Itulazax® z komparatorami, a także badań porównujących stosowanie komparatorów i placebo, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Refundowany preparat Purethal®, jak również Staloral 300® i Allergovit® dostępne w ramach rynku prywatnego, są aktualnie stosowane w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwe wiarygodne porównanie skuteczności leczenia interwencją i komparatorami oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Purethal®, Staloral 300® i Allergovit®.

Na podstawie dostępnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa interwencji oraz komparatorów, ze względu na różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów, projekcie i jakości badań, czasie leczenia, sposobie raportowania czy poziomie ekspozycji na alergeny, która jest różna w zależności od sezonu i regionu geograficznego oraz innych czynników środowiskowych, wykluczające analizę ilościową z wykorzystaniem narzędzi statystycznych, z przyczyn obiektywnych **nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą.**

Na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania Khinchi 2004 z udziałem 71 dorosłych z AR/C wywołanymi przez pyłek brzozy, w którym porównano SLIT (Staloral 300®) oraz SCIT (Phostal®) stosowane przez 2 kolejne lata, można spodziewać się porównywalnej skuteczności SCIT oraz SLIT w analizowanej populacji chorych - w badaniu Khinchi 2004 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności (m.in. nasilenie objawów i zużycie leków objawowych) pomiędzy grupami SLIT i SCIT, a obie metody były istotnie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo (Khinchi 2004). Wnioski na temat porównywalnej skuteczności SLIT oraz SCIT formułowano również w przeglądach badań z udziałem pacjentów uczulonych na inne alergeny (Brunton 2017, Yang 2023), w tym pyłek traw (Dranitsaris 2014, Nelson 2015). Mechanizm działania SCIT oraz SLIT jest taki sam (ChPL Itulazax, ChPL Purethal, ChPL Staloral, ChPL Allergovit), dodatkowo wykazano, że niezależnie od drogi podania, AIT powoduje podobne zmiany immunologiczne, w tym zwiększone stężenie IgG₄ (WAO 2014). Mając na uwadze powyższe, jak również pozycjonowanie SCIT i SLIT w wytycznych klinicznych oraz aktualną praktykę kliniczną (APD Itulazax) można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu AR/C. Do podobnych wniosków doszli autorzy licznych analiz ekonomicznych, w których porównywano preparaty SLIT oraz SCIT w leczeniu AR/C wywołanych alergią, za każdym razem przeprowadzając analizę minimalizacji kosztów (m.in. Rønborg 2022 i Ellis 2021 [pyłek brzozy], Björstad 2017, Ellis 2019, Rønborg 2016 i Obrzut 2018 [roztocze kurzu domowego], Dranitsaris 2014 [pyłek traw]).

W związku z powyższym, dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Itulazax® z komparatorami zastosowaną techniką analityczną jest technika minimalizacji kosztów (założenie konserwatywne, mając na uwadze korzystniejszy profil bezpieczeństwa preparatu Itulazax® w porównaniu do SCIT). Takie samo podejście w przypadku aktywnego komparatora zastosowano we wcześniejszych analizach dla leku Acarizax® i Grazax®.

złożonych do AOTMiT (Zlecenia nr 57/2017, 108/2020, 72/2024, 36/2025 i 233/2024; AOTMiT BIP).

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

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model oceniony przez AOTMiT w ramach Zlecenia nr 57/2017, 108/2020, 72/2024, 36/2025 i 233/2024 (AOTMiT BIP), ze zaktualizowanymi danymi kosztowymi.

Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów zakłada bardzo konserwatywnie i upraszczająco podobną skuteczność produktu leczniczego Itulazax® i komparatorów. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika, porównując dotychczasową refundowaną terapię z terapią wnioskowaną, pokazując dodatkowo ceny progowe zrównujące koszt obu terapii. Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji.

4 Perspektywa i horyzont czasowy

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

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

W niniejszej analizie minimalizacji kosztów, podobnie jak w przypadku analizy dla preparatu Grazax® (AWA Grazax 2025, Zlecenie nr 233/2024), przyjęto długość horyzontu czasowego równą 1 rok, co wynika z oparcia analizy na danych dotyczących rzeczywistego, średniego, rocznego zużycia poszczególnych leków. Wykorzystanie uśrednionych danych, dotyczących liczby opakowań na pacjenta uwzględnia różne schematy dawkowania, zgodnie z którymi może być stosowany (przedsezonowo, sezonowo, całorocznie), a zastosowanie średniego rocznego zużycia przypadającego na 1 pacjenta umożliwia lepsze odwzorowanie rzeczywistości ponoszonych kosztów. Z tego względu, w analizie dla preparatu Itulazax wystarczające jest przyjęcie horyzontu czasowego wynoszącego 1 rok - wydłużenie go nie będzie wносить dodatkowych informacji.

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

5 Metody

5.1 Opis modelu CMA

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®: CMA_BIA_Itulazax_dzieci.xlsm) wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym.

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

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano zaktualizowany model oceniony przez AOTMiT w ramach zleceń nr 57/2017, 108/2020, 72/2024, 36/2025 i 233/2024.

5.1.1 Założenia CMA

W analizie przyjęto podstawowe założenia:

- Technologię opcjonalną dla produktu leczniczego Itulazax® stanowi preparat Purethal® Brzoza, Purethal® Drzewa, Staloral 300® Brzoza, Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa - ze względu na takie same ceny i bardzo podobne zużycie preparatów zawierających alergeny brzozy oraz drzew (brzozy, olchy i leszczyny), uśredniono koszty preparatów Purethal® Brzoza i Purethal® Drzewa oraz Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa i przedstawiono je łącznie w postaci kosztów stosowania leków Purethal® oraz Allergovit®.
- Założono brak różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie rozważanych opcji terapeutycznych - zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika porównując dotychczasową terapię z terapią wnioskowaną. Należy jednak zaznaczyć, że brak wiarygodnych dowodów naukowych powinien formalnie wykluczyć możliwość takiego porównania. W przypadku odwrotnej sytuacji, przy aktualnej praktyce refundacyjnej, wydaje się niemożliwe uzyskanie finansowania dla terapii bez badań klinicznych jednoznacznie dowodzących efekt terapeutyczny.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, wspólnej NFZ i pacjenta oraz społecznej (analiza wrażliwości) w horyzoncie 1 roku.
- Rzeczywiste, średnie, roczne zużycie poszczególnych opakowań przyjęto na podstawie [REDACTED]
- Zalecane dawkowanie (np. w celu określenia liczby wizyt u specjalisty) przyjęto zgodnie z ChPL wybranych preparatów (ChPL Itulazax, ChPL Purethal, ChPL Staloral, ChPL Allergovit).

- W analizach nie uwzględniono *compliance*, ponieważ oszacowania oparto na rzeczywistym, rocznym zużyciu opakowań poszczególnych leków.
- W oszacowaniach uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie (tj. koszty leków oraz koszty wizyt ambulatoryjnych), dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty transportu i koszty utraconej produktywności.
- Horyzont czasowy analizy nie przekracza 1 roku, w związku z czym w analizach nie uwzględniono dyskontowania.
- Mając na uwadze założenie o podobnej skuteczności SLIT oraz SCIT założono, że zużycie leków objawowych jest na takim samym poziomie zarówno w grupie Itulazax®, jak i komparatorów, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego (koszt nieróżnicujący).
- Mając na uwadze wyniki analizy bezpieczeństwa dla leku Itulazax® wskazujące na brak występowania ZN wymagających istotnego zużycia zasobów medycznych oraz brak wiarygodnych danych na temat odsetka tego typu zdarzeń niepożądanych w analizowanej populacji chorych dla komparatorów, w CMA nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem powikłań po zastosowaniu poszczególnych leków (założenie upraszczające).

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Itulazax® i komparatorów
- patrz: AKL Itulazax.

5.1.2 Analizowane koszty

W modelu uwzględniono:

- bezpośrednie koszty medyczne:
 - koszt zakupu leków: Itulazax®, Purethal®, Staloral 300® i Allergovit®,
 - koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z prowadzoną terapią,
- bezpośrednie koszty niemedyczne:
 - koszt transportu (związane z wizytą ambulatoryjną; z perspektywy pacjenta w ramach analizy wrażliwości),
- koszty pośrednie:
 - koszt utraconej produktywności (w ramach wariantu analizy wrażliwości).

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365 dni.

Mając na uwadze założenie o podobnej skuteczności SLIT oraz SCIT (AKL Itulazax) przyjęto, że zużycie leków objawowych w przypadku stosowania różnych preparatów do immunoterapii alergenowej jest na takim samym poziomie, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego (koszt nieróżnicujący).

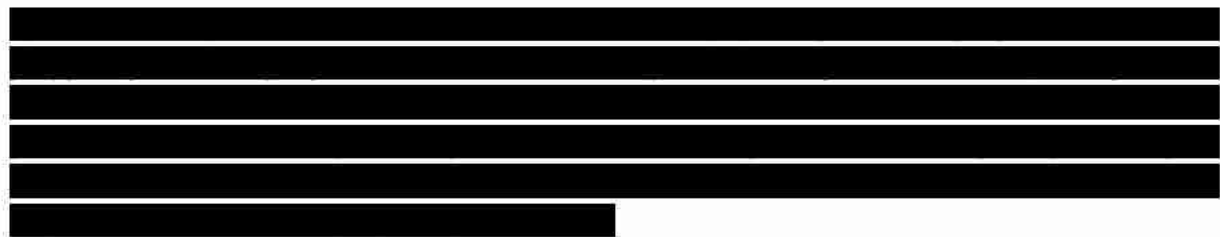
Mając na uwadze wyniki analizy bezpieczeństwa dla leku Itulazax® wskazujące na brak występowania ZN wymagających istotnego zużycia zasobów medycznych oraz brak wiarygodnych danych na temat odsetka tego typu zdarzeń niepożądanych w analizowanej

populacji chorych dla komparatorów, w CMA nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem powikłań po zastosowaniu poszczególnych leków (założenie upraszczające).

W analizie przyjęto dwie perspektywy: płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólną (NFZ + pacjent). W ramach analizy wrażliwości testowano również perspektywę społeczną uwzględniającą koszty utraconej produktywności przez opiekunów pacjentów. Poniżej przedstawiono koszty przyjęte w analizie.

5.1.2.1 Koszty preparatu Itulazax®

Rekomendowana dawka produktu leczniczego Itulazax® to jeden liofilizat podjęzykowy (12 SQ-Bet) na dobę. Zaleca się, aby leczenie produktem Itulazax® rozpocząć przed sezonem pylenia drzew i kontynuować przez cały okres ich pylenia. Efekt kliniczny podczas sezonu pylenia drzew (grupy homologicznej brzozy) wykazano, gdy leczenie rozpoczyna się co najmniej 16 tygodni przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia drzew (rodzina homologów brzozy) i kontynuuje przez cały ten sezon (ChPL Itulazax). Przy ładnej pogodzie pyłki brzozy mogą uczulać przez 4-5 tygodni, natomiast przy złej - krócej, lecz silniej (WSSE 2023). Można zatem założyć, że leczenie w każdym roku trwa co najmniej 20 tygodni, co wskazuje na zużycie minimum 4,7 opak. rocznie.



W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto zużycie leku wynikające z rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie [redacted], natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano minimalne zużycie leku na podstawie [redacted] oraz maksymalne zużycie na podstawie danych [redacted]

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym długość leczenia jest taka sama dla wszystkich preparatów - jako odpowiedni punkt wspólny wybrano [redacted], co odpowiada zużyciu preparatu Itulazax® na poziomie [redacted]

Wnioskowane ceny leku Itulazax® przedstawiono w rozdz. 2. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ niemal wszystkie refundowane preparaty AIT, dla których wskazania refundacyjne obejmują dzieci i/lub młodzież (Purethal®, Acarizax®, Actair®, Staloral 300®, Novo-Helisen Depot®), znajdują się na liście D1 (leki bezpłatne dla pacjentów w wieku poniżej 18 rż.), można zatem przypuszczać, że lek Itulazax® również się tam znajdzie. Z drugiej strony, lek Grazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, który został objęty refundacją od 1 lipca 2025 r. na razie dostępny jest jedynie w ramach katalogu A1 (niedostępny w ramach katalogu D1). W związku z powyższym, w analizie podstawowej koszt zakupu leku dla NFZ i pacjenta przyjęto zgodnie z wnioskiem (tj. z uwzględnieniem 30% odpłatności dla pacjenta), co jest też zgodne z oczekiwaniami analityków AOTMiT (AWA Grazax 2025), natomiast dostępność preparatu Itulazax® w ramach katalogu D1 testowano w ramach analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt NFZ oraz koszt wspólny NFZ i pacjenta, poniesiony na zakup produktu Itulazax®, w zależności od przyjętego wariantu analizy.

Tab. 4. Koszt NFZ oraz wspólny NFZ i pacjenta, poniesiony na zakup produktu leczniczego Itulazax® w zależności od przyjętego wariantu analizy.

Wariant podstawowy - katalog A1		Analiza wrażliwości - katalog D1	
Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ+pacjent, PLN	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ+pacjent, PLN

5.1.2.2 Koszty preparatu Purethal®

Produkt leczniczy Purethal® można stosować w schemacie skróconym, przedsezonowo lub przez cały rok. Ceny opakowań preparatów Purethal® Brzoza i Purethal® Drzewa są takie same, a zużycie leków bardzo zbliżone, w związku z czym w celu oszacowania przyszłych kosztów związanych z zakupem preparatu Purethal® przyjęto średnie roczne zużycie na pacjenta w wieku 5-17 lat dla obu opakowań . W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których testowano minimalne i maksymalne zużycie komparatorów: dla produktu Purethal® minimalne zużycie przyjęto na poziomie natomiast maksymalne - . Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym długość leczenia jest taka sama dla wszystkich preparatów - jako odpowiedni punkt wspólny wybrano , co odpowiada zużyciu preparatu Purethal® na poziomie .

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, produkt Purethal® znajduje się na liście D1 (leki bezpłatne dla pacjentów w wieku poniżej 18 r.ż.), a wnioskowana populacja obejmuje dzieci i młodzież w wieku 5-17 lat, w związku z czym płatnik publiczny ponosi pełny koszt refundacji leku, natomiast koszt dla pacjenta jest równy 0 PLN.

W poniższej tabeli przedstawiono ceny preparatu Purethal® (takie same w przypadku preparatu Purethal® Brzoza i Purethal® Drzewa) i koszty związane z zakupem leku w zależności od perspektywy.

Tab. 5. Ceny preparatu Purethal® u dzieci i młodzieży zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (katalog D1).

Nazwa, postać, opakowanie	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Koszt NFZ, PLN	Koszt pacjenta, PLN
Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20 000 AUM/ml, 1 fiol.po 3 ml + 8 strz. z igłą	217,00	234,36	248,42	268,30	268,30	268,30	0,00

5.1.2.3 Koszt preparatu Staloral 300® Brzoza

Leczenie preparatem Staloral 300® w przypadku alergii sezonowej zaleca się rozpocząć przed sezonem pylenia i kontynuować aż do końca sezonu pylenia (ChPL Staloral). Ze względu na dostępne różne schematy dawkowania, średnie zużycie leku przyjęto na

podstawie [REDACTED] zgodnie z którymi u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat rocznie zużywanych jest średnio [REDACTED] preparatu Staloral 300® Brzoza. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których testowano minimalne i maksymalne zużycie komparatorów: dla produktu Staloral 300® minimalne zużycie przyjęto na poziomie [REDACTED] natomiast maksymalne - [REDACTED]. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym długość leczenia jest taka sama dla wszystkich preparatów - jako odpowiedni punkt wspólny wybrano [REDACTED], co odpowiada zużyciu preparatu Staloral 300® na poziomie [REDACTED].

W poniższej tabeli przedstawiono koszt nierefundowanego produktu Staloral 300® Brzoza w oparciu o dane zamieszczone w serwisie Medycyna Praktyczna (Indeks leków MP).

Tab. 6. Koszt nierefundowanego produktu Staloral 300® (Indeks leków MP, Indeks 24).

Nazwa, postać, opakowanie	Cena detaliczna, PLN	Koszt NFZ, PLN	Koszt pacjenta, PLN
Staloral 300 (brzoza 100% - kod 615), roztwór do stos. podjęzykowego o aktywności 10 IR/ml (1 fiol.) i 300 IR/ml (2 fiol.), 3 fiol. 10 ml + 3 pompki dozujące, leczenie podstawowe	300,00	0,00	300,00
Staloral 300 (brzoza 100% - kod 615), roztwór do stos. podjęzykowego o aktywności 300 IR/ml, 2 fiol. 10 ml + 2 pompki dozujące, leczenie podtrzymujące	300,00	0,00	300,00

5.1.2.4 Koszt preparatu Allergovit®

Preparat Allergovit® można stosować przedsezonowo lub przez cały rok, a w trakcie sezonu pylenia zalecane jest zmniejszenie dawki leku (ChPL Allergovit). Ceny opakowań preparatów Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa są takie same, a zużycie leków bardzo zbliżone, w związku z czym w celu oszacowania przyszłych kosztów związanych z zakupem preparatu Allergovit® przyjęto średnie roczne zużycie na pacjenta w wieku 5-17 lat dla obu opakowań [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których testowano minimalne i maksymalne zużycie komparatorów: dla produktu Allergovit® minimalne zużycie przyjęto na poziomie [REDACTED], natomiast maksymalne - [REDACTED]. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym długość leczenia jest taka sama dla wszystkich preparatów - jako odpowiedni punkt wspólny wybrano [REDACTED], co odpowiada zużyciu preparatu Allergovit® na poziomie [REDACTED].

W poniższej tabeli przedstawiono koszt nierefundowanego produktu Allergovit® (taki sam dla preparatu Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa) w oparciu o dane zamieszczone w serwisie Medycyna Praktyczna (Indeks leków MP).

Tab. 7. Koszt nierefundowanego produktu Allergovit® (Indeks leków MP, Indeks 24).

Nazwa, postać, opakowanie	Cena detaliczna, PLN	Koszt NFZ, PLN	Koszt pacjenta, PLN
Allergovit A, B (brzoza 100% lub brzoza 35%, olcha 30%, leszczyna 35%), zaw. do wstrzykiwań w stężeniu A - 1000 TU/ml (1 fiol.) i stężeniu B - 10000 TU/ml (1 fiol.), 2 fiol. 3 ml, leczenie początkowe	800,00	0,00	800,00
Allergovit B (brzoza 100% lub brzoza 35%, olcha 30%, leszczyna 35%), zaw. do wstrzykiwań w stężeniu B - 10000 TU/ml, 1 fiol. 3 ml, leczenie podtrzymujące	600,00	0,00	600,00

5.1.2.5 Koszty wizyt ambulatoryjnych

Koszt wizyty specjalistycznej wyznaczono zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie nr 60/2025/DSOZ Prezesa NFZ). W celu obliczenia kosztu wizyty specjalistycznej przyjęto wycenę punktową Świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11, kod świadczenia: 5.30.00.0000011) w zakresie alergologii równą 44, współczynnik korygujący równy 1,3 dla świadczeń w zakresie alergologii realizowanych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (AWA Acarizax 2025) oraz koszt jednego punktu na poziomie 1,76 PLN (Informator o umowach 2025 - średnia z 5 ośrodków o najwyższych wartościach umów pochodzących z 5 różnych województw dla „Świadczenia w zakresie alergologii dla dzieci”). Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej z perspektywy płatnika/wspólnej wynosi 100,56 PLN.

Tab. 8. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie nr 60/2025/DSOZ Prezesa NFZ).

Zakres świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń	Wycena punktowa	Współczynnik korygujący u dzieci	Koszt jednego punktu, PLN	Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej*, PLN
Alergologia	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,3	1,76**	100,56

* koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej; ** Informator o umowach 2025 - średnia z 5 ośrodków o najwyższych wartościach umów pochodzących z 5 różnych województw dla „Świadczenia w zakresie alergologii dla dzieci”.

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

- Liczbę wizyt ambulatoryjnych dla produktów SLIT (Itulazax® i Staloral 300®) wyznaczono na poziomie dwóch w skali roku (Rønborg 2022) - jedna wizyta związana z rozpoczęciem leczenia (pierwsza dawka powinna być przyjęta w obecności lekarza, zaś po przyjęciu dawki pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut) i druga wizyta kontrolna;

- Zgodnie z ChPL Purethal i ChPL Allergovit iniekcje muszą być wykonywane przez lekarza specjalistę alergologa, posiadającego doświadczenie w leczeniu odczułającym, a po każdej iniekcji pacjent musi pozostawać pod obserwacją lekarską przez co najmniej 30 minut. W ramach niniejszej analizy przyjęto zatem, że podanie każdej dawki SCIT oznacza 1 wizytę ambulatoryjną związaną z prowadzeniem leczenia.
 - W schemacie standardowym leczenie preparatem Purethal® rozpoczyna się od dawki 0,05 ml (pierwsze wstrzyknięcie), a następnie zwiększa się dawki stopniowo w odstępach tygodniowych (0,1 ml, 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml) do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 0,5 ml (lub mniejszej, indywidualnie ustalonej dla pacjenta) (5 tygodni). Następnie podaje się 3 dawki 0,5 ml w odstępach 2-tygodniowych (7, 9, 11 tydzień). Po 11 tyg. można rozpocząć leczenie podtrzymujące, tj. podawanie 0,5 ml preparatu w odstępach miesięcznych (od 15. tygodnia). Przyjmując średnie zużycie leku na poziomie [REDACTED] rocznie, można założyć odbycie [REDACTED] wizyt rocznie - analiza podstawowa. Testowane w ramach analizy wrażliwości zużycie leku na poziomie [REDACTED] oznacza odbycie odpowiednio [REDACTED] wizyt.
 - W trakcie zwiększania dawki preparatu Allergovit® (0,1 ml, 0,2 ml, 0,4 ml i 0,8 ml stężenia A, następnie 0,15 ml, 0,3 ml i 0,6 ml stężenia B) iniekcje są podawane w odstępach od 7 do 14 dni (przyjęto 1,5 tyg.). Pierwszą dawkę leczenia podtrzymującego podaje się 14 dni po osiągnięciu indywidualnej dawki maksymalnej (zwykle 0,6 ml stężenia B) podczas leczenia początkowego, następnie odstęp pomiędzy iniekcjami wydłuża się stopniowo do 4 - 8 tygodni. Przyjmując średnie zużycie leku na poziomie [REDACTED] rocznie, można założyć odbycie [REDACTED] wizyt rocznie - analiza podstawowa. Testowane w ramach analizy wrażliwości zużycie leku na poziomie [REDACTED] opak. oznacza odbycie odpowiednio [REDACTED] wizyt.
 - W przypadku wariantu analizy wrażliwości, w którym testowano taką samą długość leczenia wszystkimi analizowanymi preparatami [REDACTED] liczba wizyt w przypadku preparatów Purethal® i Allergovit® wyniesie odpowiednio [REDACTED] (SLIT bez zmian, tj. 2 wizyty).

5.1.2.6 Koszty transportu z perspektywy pacjenta

Analogicznie jak w poprzednich wnioskach dla produktu leczniczego Acarizax® i Grazax® (Zlecenie nr 57/2017, 108/2020, 72/2024, 36/2025 i 233/2024; AOTMiT BIP), w analizach uwzględniono również koszty transportu do/z poradni alergologicznej (wybrane warianty analizy wrażliwości i perspektywa społeczna).

Koszt transportu jest bezpośrednio związany z wizytą ambulatoryjną. Biorąc pod uwagę różnice w liczbie wymaganych wizyt ambulatoryjnych (każde podanie preparatu Purethal® i Allergovit® musi być wykonywane przez lekarza; natomiast produkt leczniczy Itulazax® i Staloral 300® jest podawany doustnie i nie wymaga podania w obecności lekarza [poza 1. dawką]), koszt transportu z miejsca zamieszkania do poradni (oraz z poradni do miejsca zamieszkania) jest istotnym kosztem różnicującym analizowane terapie z perspektywy pacjenta i stanowi obciążenie jego budżetu (patrz wytyczne AOTMiT 2016 - rozdz. 4.1.7).

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty z perspektywy pacjenta związane z dojazdem do poradni alergologicznej, analogicznie jak w publikacji Ellis 2021 czy Rønborg 2016, bazując na raporcie organizacji pacjenckich (Kotarba-Kańczugowska 2014, Kotarba 2017).

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

Według danych Naczelnej Izby Lekarskiej liczba specjalistów (wykonujących zawód) w zakresie alergologii (1 486) jest znacznie niższa niż liczba lekarzy reumatologów (1 829) (Centralny Rejestr Lekarzy; dane na dzień 31.12.2023 r.), stąd również liczba mieszkańców przypadających na alergologa w poszczególnych województwach (Choroby alergiczne 2014) jest z reguły wyższa niż analogiczny współczynnik dla reumatologii (Kotarba-Kańczugowska 2014). Według Informatora o Umowach NFZ (Informator NFZ) duża część poradni ambulatoryjnych obejmuje specjalizację alergologii oraz reumatologii (dla przykładu ok. 40% w województwie mazowieckim i dolnośląskim), dodatkowo rozlokowanie poradni często pokrywa się w zakresie miejscowości.

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

Koszt za 1 km wyznaczono w oparciu o stawkę za 1 km przebiegu pojazdu (obowiązującą od 17.01.2023 roku) na poziomie 1,15 PLN (stawka za 1 km).³

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do niniejszej analizy.

Tab. 9. Koszt transportu - z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).

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

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

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

Dodatkowo, zgodnie z wcześniejszymi analizami (Zlecenie nr 57/2017, 108/2020, 72/2024, 36/2025 i 233/2024; AOTMiT BIP), uwzględniono wartości skrajne średniej odległości miejsca zamieszkania od poradni z publikacji Kotarba 2017. Minimalny oraz maksymalny koszt transportu obliczono przyjmując odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni na poziomie odpowiednio 5 km oraz 100 km, co w przeliczeniu na koszt transportu daje odpowiednio: 11,50 PLN oraz 230,00 PLN.

³ jak dla samochodu osobowego o pojemności skokowej silnika powyżej 900 cm³ w związku z tym, że samochodów o mniejszej pojemności silnika obecnie prawie nie ma (<1%; patrz otomoto.pl).

Należy podkreślić, że w wariantcie podstawowym konserwatywnie nie uwzględniono kosztów transportu.

5.1.2.7 Koszty utraconej produktywności

Podczas korzystania ze świadczeń zdrowotnych każde dziecko wymaga obecności opiekuna, który zazwyczaj jest w wieku produkcyjnym, w związku z czym w analizie uwzględniono również koszty utraconej produktywności, analogicznie jak w publikacji Ellis 2021, Rønborg 2022 czy Rønborg 2016. Koszty utraconej produktywności uwzględniono w perspektywie społecznej, stanowiącej jeden z wariantów analizy wrażliwości. Założono, że każda wizyta w celu podania leku jest wiązana z utraconą produktywnością.

Wysokość kosztów pośrednich oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego zgodnie z metodyką przedstawioną w raporcie INFARMA 2014. Jako jednostkę wyceny produktywności przyjęto Produkt Krajowy Brutto (PKB) na osobę pracującą. Zgodnie z danymi GUS dotyczącymi skorygowanego szacunku PKB, w 2023 roku wyniósł on 3 401 610 mln PLN (skorygowany szacunek PKB za rok 2023 r.; GUS). Według GUS w 2023 roku w Polsce było 15 178,14 tys. osób pracujących (pracujący w gospodarce narodowej w 2023 roku, GUS). W wycenie utraty produktywności uwzględniono współczynnik korygujący, który odzwierciedla relację krańcowej do przeciętnej wydajności pracy. Wartość współczynnika przyjęto na poziomie 0,65 zgodnie z raportem INFARMA 2014. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.

Tab. 10. Oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.

Parametr	Wartość	Źródło
PKB - skorygowany szacunek PKB w 2023 r., w mln PLN	3 401 610	GUS, informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie skorygowanego szacunku PKB za 2023 rok
Liczba osób pracujących - 2023 r., n w tys.	15 178,14	GUS, pracujący w gospodarce narodowej w 2023 roku
PKB na osobę pracującą, PLN	224 112,47	Iloraz PKB i liczby osób pracujących
Skorygowana wartość PKB, PLN	145 673,11	wg metodyki i współczynnika korekcji (0,65) z raportu INFARMA 2014
Godzinna produktywność, PLN	81,29	wg metodyki i liczby godzin pracy w roku (1792) z raportu INFARMA 2014

Według raportu Kotarba 2017 czas dojazdu do specjalisty u 28% zajmował dłużej niż 1 godzinę, u 32% między 30-60 minut, natomiast u pozostałych do 30 minut. W oparciu o ten raport wyznaczono średni czas podróży (do poradni oraz z poradni do miejsca zamieszkania pacjenta) na poziomie 1,52 h, a średni czas związany z wizytą przyjęto na poziomie 0,83 h w grupie SLIT (15 min czas oczekiwania na wizytę + 20 min konsultacja z lekarzem + 30 min czas obserwacji po podaniu leku, ale tylko na 1 z 2 wizyt w roku) i 1,17 h w grupie SCIT (15 min czas oczekiwania na wizytę + 5 min czas na podanie leku + 30 min czas obserwacji po podaniu leku + 20 min konsultacja z lekarzem) w oparciu o publikację Ellis 2021.

Średni koszt utraconej produktywności na podstawie powyższych danych oszacowano na poziomie 191,30 PLN/wizyta w grupie SLIT i 218,40 PLN/wizyta w grupie SCIT- patrz tabela poniżej.

Tab. 11. Koszt utraconej produktywności - z perspektywy pacjenta (czas wizyty + dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).

Średni koszt pracy za 1 godzinę , PLN	Średni czas podróży*, h	Średni czas związany z wizytą, h	Średni koszt utraconej produktywności, PLN / wizytę
81,29	0,76*2=1,52	0,83 SLIT/1,17 SCIT	191,30 SLIT/218,40 SCIT

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

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

5.1.3 Użyteczności

W myśl Rozporządzenia MZ, w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić (Rozporządzenie MZ):

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

W niniejszej analizie ekonomicznej jedyną refundowaną technologią opcjonalną jest Purethal®.

W ramach niniejszej analizy założono porównywalną skuteczność preparatu Itulazax® oraz Purethal®, stąd wartość przyjętego do obliczeń wyniku zdrowotnego i oszacowanego współczynnika, o którym mowa w pkt 2, nie ma żadnego wpływu na analizę, jednakże przedstawiono to oszacowanie ze względów formalnych.

Strategie wyszukiwania i diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez rodzinę alergenów będących homologami brzozy przedstawiono w aneksie 10.2.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek (ze względu na spodziewany brak badań, nie uwzględniono kryterium wieku),

- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia raportowane w przedziale od 0 do 1 (dopuszczono możliwość wartości ujemnych opisujących stany gorsze od śmierci),
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułów i abstraktów z celem pracy. Do dnia 24 lipca 2025 r. nie zidentyfikowano publikacji, których pełne teksty należałoby ocenić pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (patrz rozdz. 10.1) zidentyfikowano 1 analizę kosztów-użyteczności, w której porównano Itulazax® i PLA w populacji dorosłych chorych z AR/C wywołanymi alergią na pyłek brzozy na podstawie modelu w czasie dyskretnym na poziomie kohorty (Pollock 2023). W modelu zastosowano wartość użyteczności na podstawie publikacji Ara 2011 dla kataru siennego na poziomie **0,92** i taką wartość zastosowano również w niniejszej analizie ekonomicznej z powodu braku innych danych, specyficznych dla alergii na pyłek brzozy u dzieci i młodzieży.

5.1.4 Współczynnik *compliance*

Niniejszą analizę minimalizacji kosztów oparto na rzeczywistym, średnim, rocznym zużyciu preparatów Itulazax®, Purethal® (Brzoza i Drzewa), Staloral 300® Brzoza i Allergovit® (Brzoza i Drzewa) [REDACTED], w związku z czym nakładanie na tego typu dane współczynnika *compliance* uznano za niezasadne - założono, że *compliance* już został uwzględniony w tych danych.

5.1.5 Dyskontowanie

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

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 0% dla kosztów, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza 1 roku.

5.1.6 Zestawienie parametrów wejściowych

W poniższej tabeli przedstawiono parametry wejściowe w modelu CMA w wariancie podstawowym.

Tab. 12. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CMA w wariancie podstawowym.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
	NFZ	NFZ+pacjent
Parametry kosztowe		
Koszt preparatu Itulazax®, PLN/opak.	■	■
Koszt preparatu Purethal®, PLN/opak.	268,30	268,30
Koszt preparatu Staloral 300®, PLN/opak.	leczenie podstawowe: 0,00 leczenie podtrzym.: 0,00	leczenie podstawowe: 300,00 leczenie podtrzym.: 300,00
Koszt preparatu Allergovit®, PLN/opak.	leczenie podstawowe: 0,00 leczenie podtrzym.: 0,00	leczenie podstawowe: 800,00 leczenie podtrzym.: 600,00
Koszt wizyty ambulatoryjnej	100,56 PLN	100,56 PLN
Koszt transportu / wizyta	0,00 PLN	0,00 PLN
Koszt utraconej produktywności / wizyta	0,00 PLN	0,00 PLN
Pozostałe parametry		
Zużycie preparatu Itulazax®	■	
Zużycie preparatu Purethal®	■	
Zużycie preparatu Staloral 300®	■	
Zużycie preparatu Allergovit®	■	
Liczba wizyt w roku	2 SLIT / ■ Purethal® / ■ Allergovit®	
Horyzont czasowy analizy	1 rok	
Compliance	nie uwzględniono	
Stopa dyskontowa	nie uwzględniono	

5.1.7 Analiza wrażliwości

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

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

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

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Rozdział
SA 1	Zużycie Itulazax	■	MIN ■	5.1.2.1
SA 2			MAX ■	
SA 3	Zużycie	■	MIN	5.1.2.2,

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Rozdział
SA 4	komparatorów		MAX	5.1.2.3, 5.1.2.4
SA 5	Długość leczenia		Taka sama długość leczenia -	5.1.2.1, 5.1.2.2, 5.1.2.3, 5.1.2.4
SA 6	Koszty Itulazax	Katalog A1	Katalog D1	5.1.2.1
SA 7	Koszt transportu	Nie uwzględniono	Średni koszt transportu pacjenta (średnia odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)	5.1.2.6
SA 8			Minimalny koszt transportu pacjenta (minimalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)	
SA 9			Maksymalny koszt transportu pacjenta (maksymalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)	
SA 10	Koszty transportu i utraconej produktywności (perspektywa społeczna)	Nie uwzględniono	Uwzględniono średni koszt transportu pacjenta i koszty utraconej produktywności	4, 5.1.2.6, 5.1.2.7

5.1.8 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić w postaci:

- ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, tj. ceny zbytu netto produktu Itulazax®, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania produktu Itulazax® a preparatu Purethal®, Staloral 300® i Allergovit® jest równa 0;
- ceny zbytu netto (CZN) wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii, nie jest wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, tj. ceny zbytu netto produktu Itulazax®, przy której koszt stosowania produktu Itulazax® nie jest wyższy niż koszt preparatu Purethal®.

Analizę progową przeprowadzono zakładając utrzymanie stałej kategorii odpłatności dla świadczeniobiorcy - 30% (wyjątek stanowi analiza wrażliwości, w której założono finansowanie produktu leczniczego Itulazax® w ramach katalogu D1).

Odnoszenie się we wnioskowaniu do ceny progowej leku Itulazax® w przypadku porównania z produktami nierefundowanymi (Staloral 300® i Allergovit®) jest niezasadne, szczególnie z perspektywy NFZ, niemniej przedstawiono oszacowania w celu spełnienia wymogów formalnych

5.1.9 Walidacja

5.1.9.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną przeprowadzono w celu ujawnienia błędów związanych z obliczeniami. Walidację przeprowadzono poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Otrzymane wyniki analizowano pod kątem logicznej spójności.

5.1.9.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano żadnych badań oraz innych doniesień umożliwiających porównanie z wynikami analizy, w związku z czym przeprowadzenie walidacji zewnętrznej było niemożliwe.

5.1.9.3 Walidacja konwergencji - przegląd analiz ekonomicznych

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

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 10.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-konsekwencji lub analiz minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Itulazax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami tj. preparatem Purethal®, Staloral 300® lub Allergovit®;
 - nie zastosowano kryterium wiekowego uwzględniającego dzieci w wieku 5-17 lat ze względu na spodziewany brak analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji pediatrycznej;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-konsekwencji lub analizy minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Itulazax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i/lub zapalenia spojówek wywołanych rodziną alergenów

będących homologami alergenu brzozy w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami,

- wszyscy pacjenci z astmą,
- publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 24 lipca 2025 r. zidentyfikowano 3 publikacje, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami włączenia do przeglądu i wykluczenia z niego. Niestety, żadne z badań nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu.

Pomimo braku spełnienia kryteriów włączenia do przeglądu z powodu niewłaściwej populacji i komparatora, w poniższej tabeli opisano 3 publikacje dotyczące przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów lub analizy kosztów-użyteczności z udziałem preparatu Itulazax®, ponieważ mogą dostarczyć wartościowych informacji na temat metodyki, rodzaju uwzględnionych parametrów oraz opłacalności leczenia w zbliżonej populacji chorych lub w porównaniu z podobnym komparatorem. Zgodnie z wynikami opisanych poniżej publikacji stosowanie preparatu Itulazax® wiąże się z **oszczędnościami** w porównaniu do preparatów SCIT (Kanada, Dania) oraz **jest terapią kosztowo efektywną** w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego (Szwecja) w leczeniu utrzymującego się umiarkowanego do ciężkiego AR/C wywołanego przez pyłek drzew należących do grupy homologicznej brzozy.

Listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w rozdz. 10.1.

Tab. 14. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, które nie spełniły kryteriów włączenia, ale mogą dostarczyć wartościowych informacji na temat budowy modelu i opłacalności leczenia.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Analizy minimalizacji kosztów			
Ellis 2021	Analiza minimalizacji kosztów	- porównanie 12 SQ-Bet SLIT (Itulatek®) z preparatami SCIT (dostępne wtedy w Kanadzie, nie podano nazw handlowych) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego sezonowego alergicznego nieżytu nosa ± zapalenia spojówek, utrzymujących się pomimo stosowania leków objawowych, wywołanych przez pyłek brzozy, olchy i/lub leszczyny u dorosłych w wieku 18-65 lat w Kanadzie (Ontario i Quebec) z dodatnim wynikiem testu alergicznego na alergeny brzozy, olchy i/lub leszczyny (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E); - czas leczenia: 6 miesięcy w roku SLIT (przed sezonem i w sezonie pylenia drzew) oraz 10 wstrzyknień SCIT w odstępach tygodniowych w okresie zwiększania dawki podawane przed sezonem pylenia drzew i brak leczenia podtrzymującego; schematy powtarzały się co roku przez 3 lata; - horyzont czasowy analizy: 3 lata; - uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (koszty zakupu leków i wizyt) i koszty pośrednie (koszty dojazdu i koszty nieobecności w pracy); - perspektywa społeczna w analizie podstawowej; - dyskontowanie: 1,5%; - brak informacji dotyczącej przerywania leczenia w okresie stosowania leczenia.	Bezpośrednie koszty medyczne (Ontario/Quebec): - SQ-Bet SLIT: 2 799/2 839 CAD; - SCIT: 2 813/2 772 CAD; - SQ-Bet SLIT vs SCIT: -14,40/66,89 CAD; Koszty łącznie (Ontario/Quebec): - SQ-Bet SLIT: 3 122/3 166 CAD; - SCIT: 4 233/4 366 CAD; - SQ-Bet SLIT vs SCIT: -1 112/-1 200 CAD; Stosowanie SQ-Bet SLIT jest związane z oszczędnościami względem stosowania SCIT w Kanadzie z perspektywy społecznej.
Rønborg 2022	Analiza minimalizacji kosztów*	- porównanie SQ-Bet SLIT (Itulazax®) ze SCIT (Alutard SQ®) w populacji dorosłych w wieku 18-65 lat z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłek drzew należących do grupy homologicznej brzozy, z dodatnim wynikiem testu alergicznego na alergeny brzozy, olchy i/lub leszczyny (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Danii; - czas stosowania leczenia/horyzont analizy: 3 lata (schematy całoroczne); - compliance: 100%; - uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (koszty zakupu leków i	Koszty bezpośrednie: - SQ-Bet SLIT: 3 959 €; - SCIT: 4 577 €; - SQ-Bet SLIT vs SCIT: -618 €; Koszty bezpośrednie i pośrednie: - SQ-Bet SLIT: 4 164 €; - SCIT: 6 598 €; - SQ-Bet SLIT vs SCIT: -2 434 €; Stosowanie SQ-Bet SLIT jest związane

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		wizyt) i koszty utraty produktywności; - perspektywa społeczna w analizie podstawowej; - dyskontowanie: 0%; - brak informacji dotyczącej przerywania leczenia w okresie stosowania leczenia.	z oszczędnościami względem stosowania SCIT w Danii.
Analizy kosztów użyteczności			
Pollock 2023	Analiza kosztów-użyteczności*	- porównanie SQ-Bet SLIT z placebo (dodanymi do leczenia objawowego) w populacji chorych w wieku ≥ 18 lat z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek z towarzyszącą astmą lub bez, wywołanym przez pyłek brzozy, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Szwecji; - struktura modelu: model w czasie dyskretnym na poziomie kohorty; - charakterystyka pacjentów na podstawie badania TT-04; - wyjściowa wartość użyteczności na podstawie Ara 2011 dla kataru siennego (0,92), założono wzrost użyteczności o 0,0047 w I roku analizy w grupie 12 SQ-Bet SLIT i utrzymywanie się tej przewagi nad PLA w całym horyzoncie analizy; - uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika publicznego i koszty pośrednie spowodowane absenteizmem; - zużycie zasobów na podstawie badania TT-04; - okres stosowania SQ-Bet SLIT: 3 lata; <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%); - horyzont czasowy: 10 lat; - dyskontowanie na poziomie 3% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	<u>Koszty:</u> - SQ-Bet SLIT: 103 981 SEK; - PLA: 113 057 SEK; - SQ-Bet SLIT vs PLA: 9 077 SEK; <u>QALY:</u> - SQ-Bet SLIT: 7,992; - PLA: 7,951; - SQ-Bet SLIT vs PLA: 0,041; <u>ICUR:</u> - SQ Bet SLIT vs PLA: 223 445 SEK/QALY (próg: 700 000 SEK/QALY). SQ-Bet SLIT dodane do leczenia objawowego jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego w leczeniu utrzymującego się umiarkowanego do ciężkiego AR/C wywołanego przez pyłek drzew należących do grupy homologicznej brzozy w Szwecji.

6 Wyniki CMA

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania produktu leczniczego Itulazax® w porównaniu z preparatem Purethal®, Staloral 300® i Allergovit® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z umiarkowanym lub ciężkim AR/C, wywołanym przez pyłek drzew należących do grupy homologicznej brzozy.

Prezentowano wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.1.7) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.1.8). Ponadto, przeprowadzono analizę efektów zdrowotnych i kosztów oraz analizę konsekwencji kosztów.

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

6.1 Analiza podstawowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w horyzoncie 1 roku przedstawiono poniżej.

W wariantcie podstawowym stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje mniejsze wydatki NFZ w porównaniu do stosowania preparatów Purethal® (o 78,66 PLN/rok) oraz większe w porównaniu do preparatów Staloral 300® (o 1 479,58 PLN/rok) i Allergovit® (o 373,42 PLN/rok), przy czym należy podkreślić, że preparaty Staloral 300® i Allergovit® są nierefundowane, co oznacza brak wydatków NFZ na zakup tych leków.

Tab. 15. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ: Itulazax® vs Purethal®, Staloral® i Allergovit®.

Kategoria kosztu/wariant	Itulazax®	Purethal®	Staloral 300®	Allergovit®
Koszt zakupu leków, PLN	■	■	0,00	0,00
Koszt wizyt, PLN	201,12	■	201,12	■
Koszt całkowity, PLN	■	■	201,12	■
Koszt inkrementalny, PLN	-	-78,66	1 479,58	373,42

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Purethal® (o 555,44 PLN/rok) i Staloral 300® (o 1 543,23 PLN/rok) oraz mniejsze w porównaniu do preparatów Allergovit® (o 162,12 PLN/rok).

Tab. 16. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta: Itulazax® vs Purethal®, Staloral® i Allergovit®.

Kategoria kosztu/wariant	Itulazax®	Purethal®	Staloral 300®	Allergovit®
Koszt zakupu leków, PLN	■	■	■	■

Kategoria kosztu/wariant	Itulazax®	Purethal®	Staloral 300®	Allergovit®
Koszt wizyt, PLN	201,12		201,12	
Koszt całkowity, PLN				
Koszt inkrementalny, PLN	-	555,44	1 543,23	-162,12

6.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 5.1.7.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanych kosztów inkrementalnych, przy czym największy wpływ odnotowano w przypadku uwzględnienia perspektywy społecznej (SA 10), gdzie wygenerowano oszczędności na poziomie 3,0 tys. PLN/rok w przypadku porównania z preparatami Purethal® oraz 3,7 tys. PLN/rok w przypadku porównania z preparatami Allergovit®.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz perspektywy społecznej w horyzoncie 1 roku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Wyniki analizy wrażliwości: Itulazax® vs Purethal®, Staloral® i Allergovit®.

Wariant	Itulazax® vs Purethal®		Itulazax® vs Staloral 300®		Itulazax® vs Allergovit®	
	Δ koszty, PLN	Zmiana	Δ koszty, PLN	Zmiana	Δ koszty, PLN	Zmiana
Perspektywa NFZ						
BC	-78,66	-	1 479,58	-	373,42	-
SA 1	-249,64	217%	1 308,60	-12%	202,44	-46%
SA 2	158,17	-301%	1 716,42	16%	610,26	63%
SA 3	100,28	-227%	1 479,58	0%	473,98	27%
SA 4	-218,83	178%	1 479,58	0%	272,86	-27%
SA 5	324,56	-513%	1 591,81	8%	787,33	111%
SA 6	555,44	-806%	2 113,69	43%	1 007,53	170%
Perspektywa wspólna						
BC	555,44	-	1 543,23	-	-162,12	-
SA 1	311,18	-44%	1 298,98	-16%	-406,38	151%
SA 2	893,78	61%	1 881,57	22%	176,22	-209%
SA 3	734,39	32%	1 626,06	5%	112,48	-169%
SA 4	415,28	-25%	1 380,67	-11%	-375,56	132%
SA 5	1 006,76	81%	1 367,15	-11%	669,53	-513%
SA 6	555,44	0%	1 543,23	0%	-162,12	0%
SA 7	-510,95	-192%	1 543,23	0%	-1 228,51	658%
SA 8	428,94	-23%	1 543,23	0%	-288,62	78%
SA 9	-1 974,56	-455%	1 543,23	0%	-2 692,12	1561%
Perspektywa społeczna						
SA 10	-2 967,56	-	1 543,23	-	-3 685,12	-

6.3 Analiza progowa

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

W wariancie podstawowym, aby koszt inkrementalny Itulazax® vs Purethal® był równy 0,00 PLN należałoby [] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [] z perspektywy NFZ oraz [] do ceny zbytu netto [] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Preparaty Staloral 300® i Allergovit® są nierefundowane, w związku z czym odnoszenie się we wnioskowaniu do ceny progowej leku Itulazax® w przypadku porównania z tymi lekami jest niezasadne, niemniej przedstawiono wspomniane oszacowania w celu spełnienia wymogów formalnych.

Koszty zakupu preparatu Staloral 300® dla NFZ są równe 0 PLN, natomiast koszty wizyt są takie same jak w przypadku preparatu Itulazax®, w związku z czym progowa cena zbytu netto preparatu Itulazax® musiała by być [] aby koszt inkrementalny Itulazax® vs Staloral 300® z perspektywy NFZ był równy 0,00 PLN. Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, aby koszt inkrementalny Itulazax® vs Staloral 300® był równy 0,00 PLN należałoby [] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto []

W wariancie podstawowym, aby koszt inkrementalny Itulazax® vs Allergovit® był równy 0,00 PLN należałoby [] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [] z perspektywy NFZ oraz [] do ceny zbytu netto [] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 18. Wyniki analizy progowej: Itulazax® vs Purethal®, Staloral® i Allergovit®.

Wariant	Itulazax® vs Purethal®		Itulazax® vs Staloral 300®		Itulazax® vs Allergovit®	
	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana*	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana*	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana*
Perspektywa NFZ						
BC	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 1	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 2	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 3	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 4	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 5	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 6	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Perspektywa wspólna						
BC	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 1	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 2	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 3	[]	[]	[]	[]	[]	[]
SA 4	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Wariant	Itulazax® vs Purethal®		Itulazax® vs Staloral 300®		Itulazax® vs Allergovit®	
SA 5						
SA 6						
SA 7						
SA 8						
SA 9						
Perspektywa społeczna						
SA 10						

CZN - cena zbytu netto; * względem wnioskowanej ceny zbytu netto.

6.4 Analiza efektów zdrowotnych i kosztów

Oszacowanie kosztu stosowania technologii wnioskowanej i refundowanej technologii opcjonalnej (preparat Purethal®) przedstawiono w rozdz. 6.1 i 6.2. Efekty zdrowotne (użyteczność) przyjęto na poziomie 0,92 (patrz rozdz. 5.1.3).

Oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych do kosztów dla refundowanej technologii opcjonalnej, tj. preparatu Purethal®, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Współczynniki efektów zdrowotnych do kosztów dla refundowanej technologii opcjonalnej, tj. preparatu Purethal®.

Wariant	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa społeczna
BC			-
SA 1			
SA 2			
SA 3			
SA 4			
SA 5			
SA 6			
SA 7			
SA 8			
SA 9			
SA 10			

Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów w analizie podstawowej wynosi z perspektywy NFZ, z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz z perspektywy społecznej. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów.

Wariant	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana względem wnioskowanej CZN
Perspektywa NFZ		
BC		
SA 1		
SA 2		
SA 3		
SA 4		
SA 5		
SA 6		
Perspektywa wspólna		
BC		
SA 1		
SA 2		
SA 3		
SA 4		
SA 5		
SA 6		
SA 7		
SA 8		
SA 9		
Perspektywa społeczna		
SA 10		

CZN - cena zbytu netto.

6.5 Analiza konsekwencji kosztów

Poniżej przedstawiono porównanie kosztów (z perspektywy NFZ i wspólnej) i konsekwencji zdrowotnych stosowania produktu leczniczego Itulazax® z komparatorami.

Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla produktu leczniczego Itulazax® i komparatorów wykazało niższe koszty stosowania produktu leczniczego Itulazax® w porównaniu do Purethal® oraz wyższe w porównaniu do Staloral 300® i Allergovit® z perspektywy NFZ, jak również wyższe w porównaniu do Purethal® i Staloral 300® oraz niższe w porównaniu do Allergovit® z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, przy braku różnic klinicznych (założenie o porównywalnej skuteczności na podstawie dostępnych dowodów naukowych).

Tab. 21. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Itulazax® vs Purethal®, Staloral 300® i Allergovit®.

Punkt końcowy	Itulazax®	Purethal®	Staloral 300®	Allergovit®
Konsekwencje zdrowotne: Itulazax® vs Purethal® vs Staloral 300® vs Allergovit®				
<u>Skuteczność</u>				
Analiza skuteczności przedstawiona w AKL Itulazax w odniesieniu do leczenia AR/C wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat (na podstawie badania TT-06) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Itulazax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. średniego dobowego nasilenia objawów ARC oraz zużycia leków przeciwalergiczych w ARC łącznie (skala TCS, ang. <i>Total Combined Score</i>) w sezonie pylenia brzozy (ang. <i>birch pollen season</i>, BPS). Istotną statystycznie korzyść dla produktu Itulazax® vs placebo wykazano również w zakresie niemal wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych: TCS w sezonie pylenia drzew (ang. <i>tree pollen season</i>, TPS), średnie dobowe nasilenie objawów ARC w BPS oraz średnie dobowe zużycie leków przeciwalergiczych w ARC w BPS i TPS. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. TCS w BPS, różnica pomiędzy grupami 12 SQ-Bet SLIT i PLA była wyższa niż 20% na korzyść 12 SQ-Bet SLIT, a więc była istotna klinicznie biorąc pod uwagę minimalną istotną klinicznie różnicę względną dla immunoterapii alergenowej w porównaniu do placebo zaproponowaną przez the <i>World Allergy Organization</i> (WAO) równą 20% (WAO 2009). Wspomniana różnica wyniosła -1,29 pkt i była wyższa niż określona w protokole badania minimalna istotna różnica pomiędzy grupami wynosząca 1 punkt, w związku z czym istotność kliniczna dla tego punktu końcowego została osiągnięta (Gappa 2025). Dodatkowo, wykazano znacznie mniejsze zużycie leków przeciwalergiczych, mniejszą częstość występowania dni ciężkich, większy odsetek dni z dobrym samopoczuciem i bez objawów, co przełożyło się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza PRQLQ (dzieci w wieku 5-11 lat) i RQLQ (młodzież w wieku 12-17 lat) w grupie 12 SQ-Bet SLIT w porównaniu do grupy PLA. Pod wpływem stosowania 12 SQ-Bet SLIT, w badaniu obserwowano istotne zwiększenie stężenia przeciwciał IgE i IgG4 oraz czynników blokujących IgE we krwi, co może stanowić dobrą prognozę utrzymywania się odpowiedzi na leczenie po zakończeniu badania oraz leczenia. Refundowany preparat Purethal®, jak również Staloral 300® i Allergovit® dostępne w ramach rynku prywatnego, są aktualnie stosowane w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwe wiarygodne porównanie skuteczności leczenia interwencją i komparatorami oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Purethal®, Staloral 300® i Allergovit®. Na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania Khinchi 2004 z udziałem 71 dorosłych z AR/C wywołanymi przez pyłek brzozy, w którym porównano SLIT (Staloral 300®) oraz SCIT (Phostal®) stosowane przez 2 kolejne lata, można spodziewać się porównywalnej skuteczności SCIT oraz SLIT w analizowanej populacji chorych - w badaniu Khinchi 2004 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności (m.in. nasilenie objawów i zużycie leków objawowych) pomiędzy grupami SLIT i SCIT, a obie metody były istotnie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo (Khinchi 2004). Wnioski na temat porównywalnej skuteczności SLIT oraz SCIT formułowano również w przeglądach badań z udziałem pacjentów uczulonych na inne alergeny (Brunton 2017, Yang 2023), w tym pyłek traw (Dranitsaris 2014, Nelson 2015). Mechanizm działania SCIT oraz SLIT jest taki sam (ChPL				

Punkt końcowy	Itulazax®	Purethal®	Staloral 300®	Allergovit®
Itulazax, ChPL Purethal, ChPL Staloral, ChPL Allergovit), dodatkowo wykazano, że niezależnie od drogi podania, AIT powoduje podobne zmiany immunologiczne, w tym zwiększone stężenie IgG₄ (WAO 2014). Mając na uwadze powyższe, jak również pozycjonowanie SCIT i SLIT w wytycznych klinicznych oraz aktualną praktykę kliniczną (APD Itulazax) można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu AR/C. Do podobnych wniosków doszli autorzy licznych analiz ekonomicznych, w których porównywano preparaty SLIT oraz SCIT w leczeniu AR/C wywołanych alergią, za każdym razem przeprowadzając analizę minimalizacji kosztów (m.in. Rønborg 2022 i Ellis 2021 [pyłek brzozy], Björstad 2017, Ellis 2019, Rønborg 2016 i Obrzut 2018 [roztocze kurzu domowego], Dranitsaris 2014 [pyłek traw]). <u>Bezpieczeństwo</u> Na podstawie danych przedstawionych w AKL Itulazax można uznać, że preparaty do immunoterapii podjęzykowej cechują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną (większe ryzyko systemowych reakcji alergicznych i zdarzeń kończących się zgonem w grupie SCIT). Ogólnie, zgodnie z wytycznymi światowymi, krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu (ARIA 2019).				
Koszty terapii, PLN/rok (perspektywa NFZ/perspektywa wspólna)				
Koszt zakupu leków, PLN	████████	████████	0 / █████	0 / █████
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	201 / 201	████████	201 / 201	████████
Koszt całkowity, PLN	████████	████████	201 / █████	████████

BPS - sezon pylenia brzozy (ang. *birch pollen season*); TCS - nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek łącznie (ang. *total combined score*); TPS - sezon pylenia drzew (ang. *tree pollen season*).

7 Dyskusja i ograniczenia

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierającego 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (Itulazax®) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy⁴ u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Itulazax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Itulazax), tj. nie uwzględnia dorosłych.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce uznano, że komparator główny w niniejszej analizie stanowi preparat Purethal® Brzoza i Purethal® Drzewa (ze względu na dostępność w ramach wykazu leków refundowanych), natomiast komparatory dodatkowe - preparaty Staloral 300® Brzoza, Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa dostępne w ramach rynku prywatnego.

Mając na uwadze dotychczasową praktykę Ministra Zdrowia, wnioskowane jest wprowadzenie finansowania produktu Itulazax® w ramach nowej grupy limitowej w katalogu A1. Proponowana cena zbytu netto leku Itulazax® wynosi [REDACTED] natomiast w analizach nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ niemal wszystkie refundowane preparaty AIT, dla których wskazania refundacyjne obejmują dzieci i/lub młodzież (Purethal®, Acarizax®, Actair®, Staloral 300®, Novo-Helisen Depot®), znajdują się na liście D1 (leki bezpłatne dla pacjentów w wieku poniżej 18 rż.), można zatem przypuszczać, że lek Itulazax® również się tam znajdzie. Z drugiej strony, lek Grazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, który został objęty refundacją od 1 lipca 2025 r. na razie dostępny jest jedynie w ramach katalogu A1 (nieдоступny w ramach katalogu D1). W związku z powyższym, w analizie podstawowej koszt zakupu leku dla NFZ i pacjenta przyjęto zgodnie z wnioskiem (tj. z uwzględnieniem 30% odpłatności dla pacjenta), co jest też zgodne z oczekiwaniami analityków AOTMiT (AWA Grazax 2025), natomiast dostępność preparatu Itulazax® w ramach katalogu D1 testowano w ramach analizy wrażliwości.

Analizy przeprowadzono z perspektywy NFZ, wspólnej NFZ i pacjenta oraz z perspektywy społecznej (analiza wrażliwości) w horyzoncie 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania. Horyzont czasowy równy 1 rok jest zgodny z analizą dla leku Grazax® (AWA Grazax 2025) i wynika z rodzaju wykorzystanych danych, tj. rocznego zużycia opakowań poszczególnych leków na pacjenta, które odzwierciedlają rzeczywiste zużycie leków i różne schematy dawkowania (przedsezonowy, sezonowy, całoroczny). Mając na uwadze rodzaj użytych danych (tj. rzeczywiste średnie zużycie opakowań), w analizach nie uwzględniono współczynnika *compliance*.

⁴ Grupa homologiczna brzozy: *Betula verrucosa* (brzoza), *Alnus glutinosa* (olcha), *Carpinus betulus* (grab), *Corylus avellana* (leszczyna), *Quercus alba* (dąb) i *Fagus sylvatica* (buk).

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano zaktualizowany model oceniony przez AOTMiT w ramach zleceń nr 57/2017, 108/2020, 72/2024, 36/2025 i 233/2024. Aktualizacja dotyczyła głównie danych kosztowych oraz zmiany zakresu analizy, wynikającej z innego zakresu komparatorów.

Głównym ograniczeniem porównania Itulazax® i komparatorów jest brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Itulazax® z komparatorami w analizowanej populacji chorych, przez co wnioskowanie o różnicach w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie pomiędzy lekami jest ograniczone. Efekt kliniczny produktu leczniczego Itulazax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniu, tj. podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym TT-06. Z kolei komparatory, w tym refundowany preparat Purethal®, są aktualnie stosowane pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania komparatorami (szczegółowy opis - patrz osobny dokument: AKL Itulazax). Niemniej, biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną, można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu AR/C wywołanych przez pyłek drzew będących homologami brzozy, w związku z czym dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Itulazax® i komparatorów, konserwatywnie jako technikę analityczną, przyjęto analizę minimalizacji kosztów. Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów zakłada bardzo konserwatywnie i upraszczająco podobną skuteczność produktu leczniczego Itulazax® i komparatorów. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika porównując dotychczas refundowaną terapię z terapią wnioskowaną i pokazując ceny progowe zrównujące koszt obu terapii. Takie samo podejście zastosowano we wcześniejszych analizach dla AIT złożonych do AOTMiT (Zlecenia nr 57/2017, 108/2020, 72/2024, 36/2025 i 233/2024; AOTMiT BIP) oraz we wszystkich zidentyfikowanych w ramach przeglądu analizach ekonomicznych, w których porównywano opłacalność leczenia SLIT z SCIT (m.in. Rønborg 2022 i Ellis 2021 [pyłek brzozy], Björstad 2017, Ellis 2019, Rønborg 2016 i Obrzut 2018 [roztocze kurzu domowego], Dranitsaris 2014 [pyłek traw]). Dodatkowo, w ramach porównania Itulazax® vs komparatory przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji.

Zgodnie z danymi literaturowymi przedstawionymi i szczegółowo opisanymi w analizie klinicznej (AKL Itulazax), w przypadku stosowania immunoterapii podskórnej, w porównaniu do immunoterapii podjęzykowej, obserwowany jest wyższy wskaźnik reakcji systemowych. Porównanie ilościowe, podobnie jak w przypadku skuteczności, jest niemożliwe ze względu na niewystarczającą ilość danych w badaniach dla komparatorów, szczególnie w analizowanej populacji chorych. Dane literaturowe wskazują jednak na większą częstość występowania reakcji systemowych w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do SLIT (ok. 0,2% reakcji systemowych na iniekcję) (Morris 2012). W związku z tym, przyjęcie w analizie minimalizacji kosztów identycznego profilu bezpieczeństwa (koszt nieróżnicujący) produktu leczniczego Itulazax® oraz preparatu Purethal® i Allergovit® **wyduje się być podejściem wysoce konserwatywnym**, biorąc pod uwagę, że uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych mogłoby w sposób istotny zwiększyć koszty po stronie komparatora oraz zmniejszyć poziom jakości życia pacjentów stosujących SCIT.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji systemowych (AKL Itulazax), immunoterapia podskórna powinna być podawana w gabinetach lekarskich z zachowaniem odpowiednich procedur celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia m.in. wstrząsu anafilaktycznego (Morris 2012). Z kolei produkt leczniczy Itulazax® przyjmowany jest doustnie i nie wymaga przyjmowania leku pod nadzorem lekarza. W rezultacie, przekłada się to na zwiększenie kosztów wizyt ambulatoryjnych po stronie preparatów Purethal® i Allergovit®, a także kosztów transportu do/z poradni oraz kosztów utraconej produktywności związanych z łącznym czasem przeznaczonym na wizytę u specjalisty i dojazd do/z przychodni (dotyczy opiekunów dzieci). Tym samym, wyniki z perspektywy społecznej wskazują na przewagę ekonomiczną, tj. oszczędności w związku ze stosowaniem Itulazax® vs Purethal® i Allergovit® w analizowanej populacji chorych, przy czym ograniczeniem dotyczącym kosztów pośrednich jest brak danych co do struktury zatrudnienia opiekunów dzieci - upraszczająco założono, że każda wizyta w celu podania leku jest związana z utraconą produktywnością.

Mając na uwadze założenie o podobnej skuteczności SLIT oraz SCIT założono, że zużycie leków objawowych jest na takim samym poziomie zarówno w grupie Itulazax®, jak i komparatorów, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego (koszt nieróżnicujący).

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów wskazują na **oszczędności** w związku z wprowadzeniem finansowania preparatu Itulazax® w porównaniu do leczenia preparatami Purethal® z perspektywy NFZ (wyższe koszty Itulazax® vs Staloral 300® i Allergovit® wynikają z braku refundacji tych leków), w porównaniu do leczenia preparatami Allergovit® z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz w porównaniu do leczenia preparatami Purethal® i Allergovit® z perspektywy społecznej, co jest zgodne z wynikami zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, gdzie stosowanie leku Itulazax® wiązało się z **oszczędnościami** względem stosowania SCIT w Kanadzie i Danii (Ellis 2021, Rønberg 2022). Co więcej, w publikacji Pollock 2023 wykazano, że SQ-Bet SLIT dodane do leczenia objawowego jest **terapią kosztowo efektywną** w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego w leczeniu utrzymującego się umiarkowanego do ciężkiego AR/C wywołanego przez pyłek drzew należących do grupy homologicznej brzozy w Szwecji.

W celu zaadresowania niepewności co do zużycia leków, sposobu finansowania Itulazax®, kosztów transportu i kosztów utraconej produktywności, stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości i oceniano, które parametry wejściowe miały najbardziej krytyczny wpływ na wyniki. Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanych kosztów inkrementalnych, przy czym największy wpływ odnotowano w przypadku przyjęcia perspektywy społecznej (SA 10), gdzie wygenerowano **oszczędności na poziomie ok. 3,0 tys. PLN/rok** w przypadku porównania z preparatami Purethal® oraz **3,7 tys. PLN/rok** w przypadku porównania z preparatami Allergovit®.

Immunoterapia alergenowa (AIT) zapewnia możliwość leczenia pacjentów z AR/C, którzy pomimo leczenia objawowego nadal doświadczają objawów chorobowych wpływających na jakość życia (QoL) i produktywność. W badaniu Sondermann 2011 pacjenci wskazali główne cechy optymalnego AIT (ważne lub bardzo ważne): długotrwałe złagodzenie objawów (100%), ograniczone działania niepożądane (98,2%), prostota zastosowania w życiu codziennym (89,1%) oraz ograniczenie zużycia leków wykorzystywanych w leczeniu objawowym (81,8%). Dotychczas jedynymi formami AIT dla dzieci były SCIT oraz SLIT w

postaci kropli, stąd dostępność preparatu Itulazax® może stanowić istotną opcję terapeutyczną dla chorych poprzez spełnienie wymagań wskazanych przez pacjentów (Sondermann 2011). Jak wspominają autorzy pracy Bahceciler 2014 zastosowanie SLIT w postaci tabletek może być bardzo istotnym czynnikiem w zakresie ograniczenia symptomów alergii. Wartość SLIT w postaci tabletek została doceniona zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy (n=453 osoby) - na zwiększoną wygodę użytkowania wskazało 40% pacjentów oraz 70% lekarzy, ponadto 38% lekarzy wskazało SLIT-tabletki jako innowację, zaś 41% jako wyraźną poprawę (Demoly 2008), przy czym badanie zostało przeprowadzone przed wprowadzeniem do obrotu SLIT w postaci tabletek.

Jak wskazują badania, głównym czynnikiem warunkującym optymalne przestrzeganie terapii AIT jest czas związany z leczeniem (Sondermann 2018). W niemieckim badaniu z udziałem 239 dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią alergii na pyłek traw, brzozy i/lub roztocze kurzu domowego wykazano, że najważniejszym parametrem dla pacjentów w odniesieniu do trybu podawania AIT był czas związany z liczbą i czasem trwania wizyt lekarskich, z silną preferencją dla mniejszej liczby wizyt o krótszym czasie trwania (Damm 2016). Czas związany z liczbą wizyt lekarskich może mieć szczególne znaczenie dla pacjentów, których miejsce zamieszkania jest znacznie oddalone od przychodni - wówczas perspektywa częstych wizyt i dojazdów może skutecznie zniechęcić do rozpoczęcia terapii i przestrzegania zaleceń. Ankieta przeprowadzona wśród kanadyjskich pacjentów przez lekarzy wykazała, że pacjenci częściej stosowali się do zaleceń alergologów dotyczących terapii SLIT w porównaniu z SCIT (Ellis 2020).

Warto również zaznaczyć, że eksperci wskazują na potrzebę rygorystycznych i dobrze udokumentowanych randomizowanych badań klinicznych wskazujących na skuteczność produktów leczniczych stosowanych w immunoterapii alergenowej (Bachert 2015), a skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Itulazax® u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat potwierdzono w dużym, randomizowanym badaniu klinicznym wysokiej jakości (Gappa 2025).

Wprowadzenie finansowania analizowanej interwencji zwiększy dostęp do immunoterapii podjęzykowej w Polsce dla dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, co jest szczególnie istotne, ponieważ immunoterapia alergenowa stanowi obecnie jedyne dostępne leczenie, które jest ukierunkowane na podłoże patofizjologiczne choroby i może modyfikować jej przebieg (Roberts 2018).

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto, w przypadku dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat szczególne znaczenie może mieć sposób podania leku (tabletki podjęzykowe vs wstrzyknięcia podskórne). Dodatkową korzyść SLIT vs SCIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020), kiedy nie wymagano przerwania terapii SLIT w odróżnieniu od terapii SCIT, którą zalecano zakończyć lub przerwać.

Mając na uwadze powyższe, doustne leczenie Itulazax®, które jest pozbawione ograniczeń terapii podskórnej, jest opcją preferowaną i powinno być dostępne w populacji dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat w ramach listy leków refundowanych. Pozytywną decyzję można osadzić w szerokim kontekście korzyści epidemiologicznych i ekonomicznych, wynikających z ograniczenia liczby wizyt lekarskich, które do tej pory często są związane wyłącznie z podaniem leku.

Wprowadzenie finansowania preparatu Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży będzie odpowiedzią na zalecenia polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT Polska 2024), zgodnie z którymi rekomendowane jest m.in.:

- wyrównanie dostępu do leczenia odczułającego dla wszystkich grup wiekowych, przy czym szczególnej uwagi wymaga grupa dzieci między piątym a dwunastym rokiem życia;
- wprowadzenie do refundacji co najmniej dwóch typów szczepionek dla częstych alergenów o alternatywnych drogach podania (SLIT i SCLIT) w celu zabezpieczenia lekowego chorych w wieloletnich terapiach;
- preferowanie szczepionek w oparciu o wiarygodne dowody naukowe w odniesieniu do alergenów częstych, w tym alergenów pyłków roślin.

8 Wyniki końcowe

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania preparatu Itulazax® z preparatem Purethal®, Staloral 300® i Allergovit®.

Analiza z perspektywy NFZ

- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **mniejsze o 79 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Purethal®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od -250 PLN (minimalne zużycie leku Itulazax®) do 555 PLN (Itulazax® dostępny w ramach katalogu D1). W wariancie podstawowym należy [REDACTED] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [REDACTED] względem ceny wnioskowanej do ceny zbytu netto [REDACTED] aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.
- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **większe o 1 480 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Staloral 300®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od 1 309 PLN (minimalne zużycie leku Itulazax®) do 2 114 PLN (Itulazax® dostępny w ramach katalogu D1). Koszty zakupu preparatu Staloral 300® dla NFZ są równe 0 PLN, natomiast koszty wizyt są takie same, jak w przypadku preparatu Itulazax®, w związku z czym progowa cena zbytu netto preparatu Itulazax® musiała by być [REDACTED] aby koszt inkrementalny Itulazax® vs Staloral 300® z perspektywy NFZ był równy 0,00 PLN.
- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **większe o 373 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Allergovit®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od 202 PLN (minimalne zużycie leku Itulazax®) do 1 008 PLN (Itulazax® dostępny w ramach katalogu D1). W wariancie podstawowym, aby koszt inkrementalny Itulazax® vs Allergovit® był równy 0,00 PLN należałoby [REDACTED] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [REDACTED] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDACTED]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **większe o 555 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Purethal®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od -1 975 PLN (maksymalny koszt dojazdu do przychodni) do 1 007 (taka sama długość leczenia preparatami Itulazax® i Purethal®). W wariancie podstawowym należy [REDACTED] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [REDACTED] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDACTED], aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.
- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **większe o 1 543 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Staloral 300®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od 1 299 PLN (minimalne zużycie leku Itulazax®) do 1 882 PLN (maksymalne zużycie leku Itulazax®). W wariancie podstawowym należy [REDACTED] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [REDACTED] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDACTED] aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.

- Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje **mniejsze o 162 PLN** wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Allergovit®. Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od -2 692 PLN (maksymalny koszt dojazdu do przychodni) do 670 PLN (taka sama długość leczenia preparatami Itulazax® i Allergovit®). W wariantcie podstawowym należy [REDACTED] cenę produktu leczniczego Itulazax® o [REDACTED] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDACTED] aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.

Analiza z perspektywy społecznej

- Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie średniego kosztu dojazdu i kosztów utraconej produktywności) spowodowało oszczędności w przypadku stosowania produktu leczniczego Itulazax® w porównaniu do stosowania preparatu Purethal® (wynik na poziomie -2 968 PLN) i Allergovit® (wynik na poziomie -3 685 PLN) - należałoby zwiększyć cenę produktu leczniczego Itulazax® o odpowiednio [REDACTED] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto odpowiednio [REDACTED], aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.

9 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku brzozy białej (*Betula verrucosa*), zawierającego 12 SQ-Bet w liofilizacie podjęzykowym (Itulazax®) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i (lub) zapalenia spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy⁵ u dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na rodzinę homologów brzozy (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Itulazax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Itulazax), tj. nie uwzględnia dorosłych.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz obecną praktykę kliniczną i terapie refundowane w Polsce uznano, że komparator główny w niniejszej analizie stanowi preparat Purethal® Brzoza i Purethal® Drzewa (ze względu na dostępność w ramach wykazu leków refundowanych), natomiast komparatory dodatkowe - preparaty Staloral 300® Brzoza, Allergovit® Brzoza i Allergovit® Drzewa dostępne w ramach rynku prywatnego.

W wariancie podstawowym założono finansowanie leku Itulazax® w katalogu A1 w ramach nowej grupy limitowej przy proponowanej cenie zbytu netto na poziomie [REDACTED] PLN/opak. (w analizach nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka). Analizy przeprowadzono z perspektywy NFZ, wspólnej NFZ i pacjenta oraz z perspektywy społecznej (analiza wrażliwości) w horyzoncie 1 roku (tj. bez dyskontowania).

Stosowanie produktu leczniczego Itulazax® w porównaniu do stosowania refundowanych preparatów Purethal® wiąże się z dodatkowymi bezpośrednimi wydatkami dla płatnika publicznego związanymi z zakupem leku, ale też mniejszymi kosztami wizyt ambulatoryjnych, co spowodowało wygenerowanie **oszczędności z perspektywy NFZ**. Z drugiej strony stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje większe wydatki w porównaniu do preparatów Staloral 300® i Allergovit®, przy czym należy podkreślić, że preparaty Staloral 300® i Allergovit® są nierefundowane, co oznacza brak wydatków NFZ na zakup tych leków. Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta stosowanie produktu leczniczego Itulazax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Purethal® i Staloral 300® oraz mniejsze w porównaniu do preparatów Allergovit®.

Perspektywa społeczna jest najszersza, uwzględnia bowiem nie tylko koszty bezpośrednie związane z zakupem leków i wizytami u specjalisty, ale również koszty istotne z perspektywy chorego (transport do/z poradni) oraz koszty pośrednie, tj. koszty utraconej produktywności opiekunów dzieci. Perspektywa społeczna, w której wykazano znaczne oszczędności wynikające ze stosowania refundowanego preparatu Itulazax® w porównaniu do preparatów Purethal® i Allergovit®, pozwala więc na rzeczywistą i wielowymiarową ekonomiczną ocenę wartości preparatu Itulazax®.

⁵ Grupa homologiczna brzozy: *Betula verrucosa* (brzoza), *Alnus glutinosa* (olcha), *Carpinus betulus* (grab), *Corylus avellana* (leszczyna), *Quercus alba* (dąb) i *Fagus sylvatica* (buk).

Tab. 22. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - podsumowanie.

Wariant	Koszt inkrementalny
Itulazax® vs Purethal® (różnica kosztów, PLN/rok)	
Perspektywa NFZ	-78,66
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	555,44
Perspektywa społeczna	-2 967,56
Itulazax® vs Staloral 300® (różnica kosztów, PLN/rok)	
Perspektywa NFZ	1 479,58*
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	1 543,23
Perspektywa społeczna	1 543,23
Itulazax® vs Allergovit® (różnica kosztów, PLN/rok)	
Perspektywa NFZ	373,42*
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	-162,12
Perspektywa społeczna	-3 685,12

* brak refundacji preparatów Staloral 300® i Allergovit®.

Należy zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów, w tym refundowanego preparatu Purethal®, są niepewne, nie zostały bowiem potwierdzone w badaniach klinicznych. Z kolei, doustny produkt leczniczy Itulazax® w analizowanej populacji chorych jest lekiem o skuteczności potwierdzonej w badaniu klinicznym wysokiej jakości, tj. randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym TT-06, co wyróżnia go względem aktualnie refundowanego preparatu Purethal® i nierefundowanych preparatów Staloral 300® i Allergovit®. Na tej podstawie można więc przypuszczać, że przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności produktu leczniczego Itulazax® i komparatorów jest założeniem konserwatywnym analizy.

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto, w przypadku dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat szczególne znaczenie może mieć sposób podania leku (tabletki podjęzykowe vs wstrzyknięcia podskórne). Dodatkową korzyść SLIT vs SCIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020), kiedy nie wymagano przerwania terapii SLIT w odróżnieniu od terapii SCIT, którą zalecano zakończyć lub przerwać.

Wprowadzenie finansowania preparatu Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży będzie odpowiedzią na zalecenia polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT Polska 2024), zgodnie z którymi rekomendowane jest m.in.:

- wyrównanie dostępu do leczenia odczulającego dla wszystkich grup wiekowych, przy czym szczególnej uwagi wymaga grupa dzieci między piątym a dwunastym rokiem życia;
- wprowadzenie do refundacji co najmniej dwóch typów szczepionek dla częstych alergenów o alternatywnych drogach podania (SLIT i SCLIT) w celu zabezpieczenia lekowego chorych w wieloletnich terapiach;
- preferowanie szczepionek w oparciu o wiarygodne dowody naukowe w odniesieniu do alergenów częstych, w tym alergenów pyłków roślin.

10 Aneks

10.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej poszukiwano innych analiz ekonomicznych opłacalności leczenia produktem leczniczym Itulazax® w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów: Purethal®, Staloral 300® i Allergovit®.

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

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

Ze względu na spodziewany brak opublikowanych analiz ekonomicznych w populacji pediatrycznej, w strategii wyszukiwania nie uwzględniono ograniczenia do tej grupy chorych.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 24.07.2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]

Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Itulazax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 24.07.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	rhinitis, allergic [mh] OR rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic OR hay fever [tw] OR hayfever [tw] OR fever, hay OR Conjunctivitis, Allergic [mh] OR Allergic Conjunctivitis [tw] OR Allergic Conjunctivitis [tw] OR Conjunctivitis, Allergic [tw] OR Conjunctivitis, Atopic [tw] OR Atopic Conjunctivitis [tw] OR Atopic Conjunctivitis [tw] OR Conjunctivitis, Atopic [tw]	43 784
#2	(birch [tw] OR alder [tw] OR hornbeam [tw] OR hazel [tw] OR oak [tw] OR beech [tw] OR tree [tw]) AND (allerg*[tw] OR hypersensitivit*[tw] OR atop*[tw])	5 469
#3	Immunotherapy [mh] OR Desensitization, Immunologic [mh] OR Allergens [mh] OR immunotherapy[tw] OR desensiti*[tw] OR hyposensiti*[tw] OR immune therapy[tw] OR immunological therapy[tw] OR extract[tw] OR allergen[tw] OR allergen immunotherapy[tw]	851 522
#4	Sublingual Immunotherapy[mh] OR sublingual [tw] OR SLIT [tw]	226 534
#5	Itulazax[tw] OR sqbet[tw] OR sq-bet[tw] or SQ tree[tw]	15
#6	#3 OR #4 OR #5	1 064 062
#7	Costs and cost analysis [mh]	280 408
#8	Cost allocation [mh]	2 019
#9	Cost-benefit analysis [mh]	98 321

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	Cost control [mh]	34 553
#11	Cost savings [mh]	13 065
#12	Cost of illness [mh]	37 999
#13	Cost sharing [mh]	4 915
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	280 408
#15	#1 AND #2 AND #6 AND #14	7

Tab. 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Itulazax® w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 24.07.2027 r.

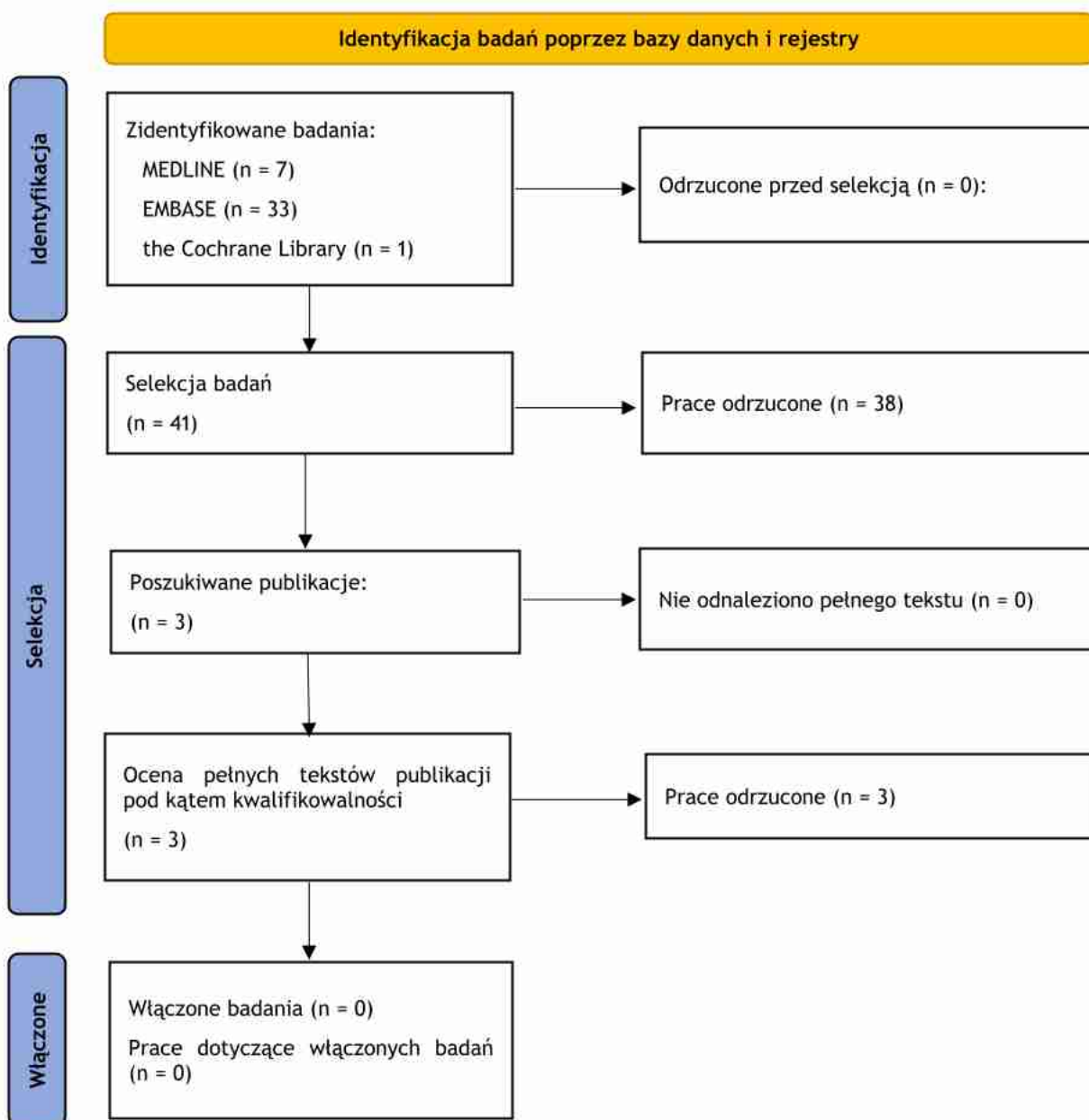
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'allergic rhinitis'/exp OR 'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic' OR 'Hay Fever' OR 'Fever, Hay' OR 'Hayfever' OR 'Conjunctivitis, Allergic'/exp OR 'Conjunctivitis, Allergic' OR 'Allergic Conjunctivitis' OR 'Allergic Conjunctivitis' OR 'Conjunctivitis, Allergic' OR 'Conjunctivitis, Atopic' OR 'Atopic Conjunctivitis' OR 'Atopic Conjunctivitis' OR 'Conjunctivitis, Atopic'	76 792
#2	(birch OR alder OR hornbeam OR hazel OR oak OR beech OR tree) AND (allergy OR hypersensitivity OR atopy OR atopic OR allergic)	15 485
#3	'immunotherapy'/exp OR 'desensitization'/exp OR 'allergen'/exp OR 'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	1 218 149
#4	'sublingual immunotherapy'/exp OR sublingual OR SLIT	84 562
#5	Itulazax OR sqbet OR sq-bet OR 'sq tree'	51
#6	#3 OR #4 OR #5	1 295 804
#7	'Cost benefit analysis'/exp	101 345
#8	'Cost effectiveness analysis'/exp	212 159
#9	'Cost of illness'/exp	22 538
#10	'Cost control'/exp	81 880
#11	'Cost minimization analysis'/exp	4 327
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	383 845
#13	#1 AND #2 AND #6 AND #12	33
#14	#13 AND [embase]/lim	33

Tab. 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Itulazax® w systemie bazy the Cochrane Library z datą odcięcia 24.07.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 786
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic' OR 'Hay Fever' OR 'Fever, Hay' OR 'Hayfever'	9 656
#3	MeSH descriptor: [Conjunctivitis, Allergic] explode all trees	762
#4	'Allergic Conjunctivitis' OR 'Allergic Conjunctivitis' OR 'Conjunctivitis, Allergic' OR 'Conjunctivitis, Atopic' OR 'Atopic'	2 016

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
	Conjunctivitis' OR 'Atopic Conjunctivitides' OR 'Conjunctivitides, Atopic'	
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	10 861
#6	(birch OR alder OR hornbeam OR hazel OR oak OR beech OR tree) AND (allergy OR hypersensitivity OR atopy OR atopic OR allergic)	1 096
#7	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	12 162
#8	MeSH descriptor: [Desensitization, Immunologic] explode all trees	1 319
#9	MeSH descriptor: [Allergens] explode all trees	2 410
#10	'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	70 408
#11	MeSH descriptor: [Sublingual Immunotherapy] explode all trees	2 410
#12	sublingual OR SLIT	8 087
#13	'Itulazax' OR 'sqbet' OR 'sq-bet' OR 'sq tree'	15
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	84 673
#15	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	16 585
#16	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	8
#17	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	11 547
#18	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	796
#19	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	601
#20	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 173
#21	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	68
#22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	16 585
#29	#5 AND #6 #14 AND #22	1
	#29 in Trials	1

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Itulazax® (diagram PRISMA 2020).



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

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Ellis 2021	Ellis AK, Gagnon R, Hammerby E, Shen J, Gosain S. Sublingual immunotherapy tablet: a cost-minimizing alternative in the treatment of tree pollen-induced seasonal allergic rhinitis in Canada. <i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2021 Jul 8;17(1):66.	Niewłaściwy komparator
2	Rønborg 2022	Rønborg SM, Grand TS, Brandi H, Pollock RF. ITULAZAX® versus Alutard SQ® in the treatment of allergic rhinitis induced by pollen from the birch homologous group: A cost-minimization modeling analysis from the Danish societal perspective. <i>Clin Transl Allergy.</i> 2022 Nov;12(11):e12196.	Niewłaściwy komparator
3	Pollock	Pollock RF, Slættanes AK, Brandi H, Grand TS. A Cost-Utility	Niewłaściwy

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	2023	Analysis of SQ® Tree SLIT-Tablet versus Placebo in the Treatment of Birch Pollen Allergic Rhinitis from a Swedish Societal Perspective. Clinicoecon Outcomes Res. 2023 Feb 3;15:69-86.	komparator

10.2 Przegląd systematyczny użyteczności

W ramach przeglądu poszukiwano badań oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy. Ze względu na spodziewany brak badań przeprowadzonych w populacji pediatrycznej, w strategii wyszukiwania nie uwzględniono ograniczenia do tej grupy chorych.

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

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

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 24.07.2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 24.07.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	rhinitis, allergic [mh] OR rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic OR hay fever [tw] OR hayfever [tw] OR fever, hay OR Conjunctivitis, Allergic [mh] OR Allergic Conjunctivitis [tw] OR Allergic Conjunctivitis [tw] OR Conjunctivitis, Allergic [tw] OR Conjunctivitis, Atopic [tw] OR Atopic Conjunctivitis [tw] OR Atopic Conjunctivitis [tw] OR Conjunctivitis, Atopic [tw]	43 784
#2	birch [tw] OR alder [tw] OR hornbeam [tw] OR hazel [tw] OR oak [tw] OR beech [tw] OR tree [tw]	170 980
#3	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	830 981
#4	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	151 132
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy Embase (Elsevier) z datą odcięcia 24.07.2025 r.

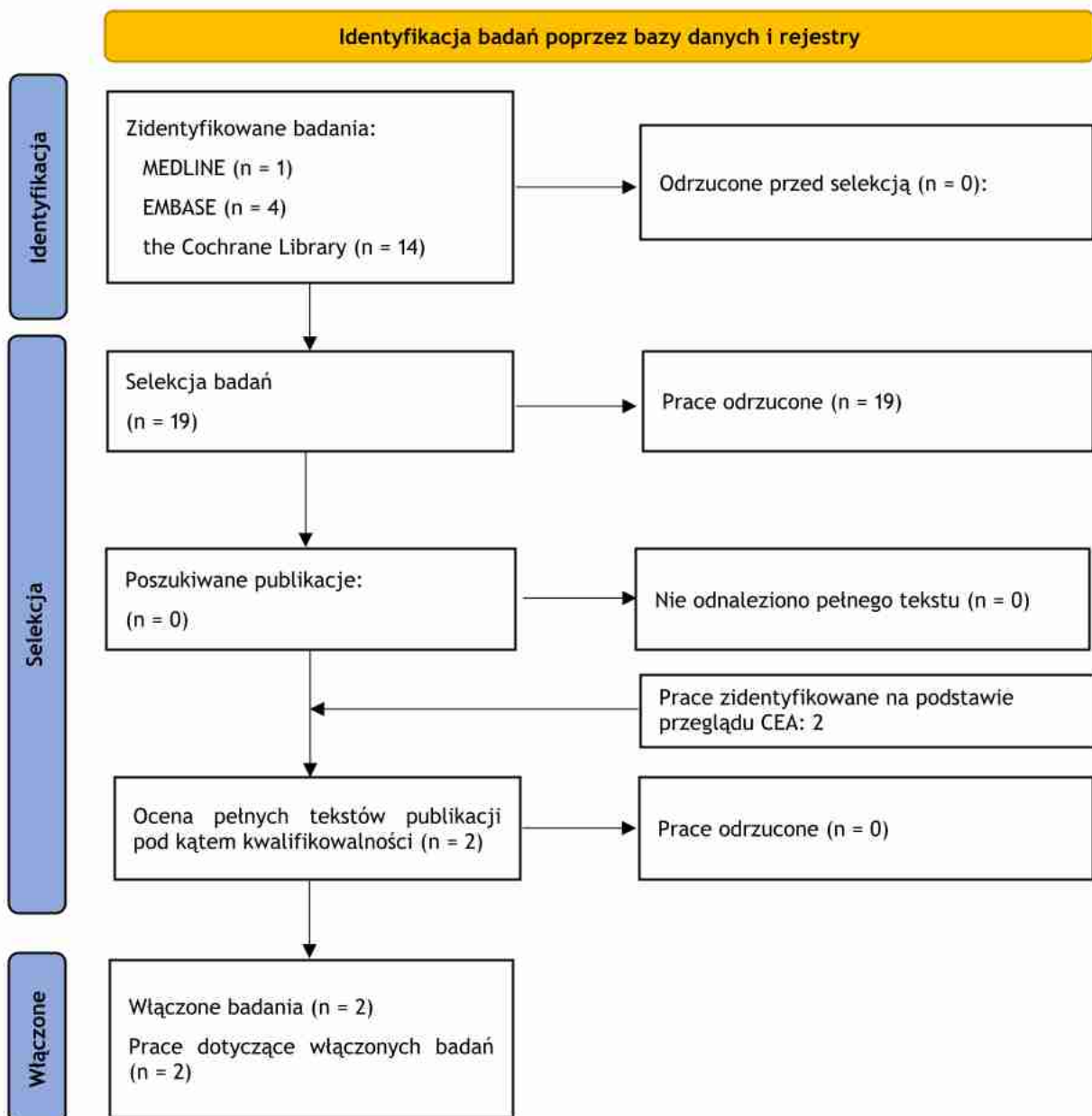
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'allergic rhinitis'/exp OR 'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic' OR 'Hay Fever' OR 'Fever, Hay' OR 'Hayfever' OR 'Conjunctivitis, Allergic'/exp OR 'Conjunctivitis, Allergic' OR 'Allergic Conjunctivitis' OR 'Allergic Conjunctivides' OR 'Conjunctivides, Allergic' OR 'Conjunctivitis, Atopic' OR 'Atopic Conjunctivitis' OR 'Atopic Conjunctivides' OR 'Conjunctivides, Atopic'	76 792
#2	birch OR alder OR hornbeam OR hazel OR oak OR beech OR tree	430 073
#3	utilit* OR 'quality of life'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	1 252 756
#4	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	580 376
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	4

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy The Cochrane Library z datą odcięcia 24.07.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 786
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic' OR 'Hay Fever' OR 'Fever, Hay' OR 'Hayfever'	9 656
#3	MeSH descriptor: [Conjunctivitis, Allergic] explode all trees	762
#4	'Allergic Conjunctivitis' OR 'Allergic Conjunctivides' OR 'Conjunctivides, Allergic' OR 'Conjunctivitis, Atopic' OR 'Atopic Conjunctivitis' OR 'Atopic Conjunctivides' OR 'Conjunctivides, Atopic'	2 016
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	10 861
#6	birch OR alder OR hornbeam OR hazel OR oak OR beech OR tree	7 369
#7	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	200 830
#8	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	49 229

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#9	#5 AND #6 AND #7 AND #8	14
#10	#9 in Cochrane Reviews	6
#11	#9 in Trials	8

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłek brzozy (diagram PRISMA 2020).



Tab. 30. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Ara 2011	Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. Value Health. 2011 Jun;14(4):539-45.
2	Pollock 2023	Pollock RF, Slættanes AK, Brandi H, Grand TS. A Cost-Utility Analysis of SQ® Tree SLIT-Tablet versus Placebo in the Treatment of Birch Pollen Allergic Rhinitis from a Swedish Societal Perspective. Clinicoecon Outcomes Res. 2023 Feb 3;15:69-86.

10.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 31. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	6.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	5.1.7, 6.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, a w przypadku gdy analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	5.1.9.3, 10.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	-	nie dotyczy
	oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	-	nie dotyczy
	oszacowania efektów zdrowotnych każdej z technologii,	-	nie dotyczy
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	-	nie dotyczy
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2.	-	nie dotyczy
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	-	nie dotyczy
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.1.6	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano	2, 3, 5.1,	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowań oraz kalkulacji,	5.1.1	
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	6.1, 6.2	tak (konserwatywnie)
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	6.3	tak (konserwatywnie)
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	nie dotyczy
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	6	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii?	6.1	tak
	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?	6.4	
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.?	6.4	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5.1.5	nie dotyczy
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	5.1.3, 10.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	5.1.7	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	5.1.7	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	6.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 6	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 6	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	10.1, 10.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy oszacowania w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniają włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej, jeżeli nie ma grupy limitowej, do której wnioskowana technologia może być zakwalifikowana?	2	tak (nowa grupa limitowa)
14	Czy, w przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet, zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami uwzględniającymi jej utworzenie w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet?	2	tak
15	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Itulazax® (diagram PRISMA 2020).....	54
Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłek brzozy (diagram PRISMA 2020).....	57

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - podsumowanie.	8
Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.	10
Tab. 3. Wnioskowana cena produktu leczniczego Itulazax®.	14
Tab. 4. Koszt NFZ oraz wspólny NFZ i pacjenta, poniesiony na zakup produktu leczniczego Itulazax® w zależności od przyjętego wariantu analizy.	21
Tab. 5. Ceny preparatu Purethal® u dzieci i młodzieży zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (katalog D1).	21
Tab. 6. Koszt nierefundowanego produktu Staloral 300® (Indeks leków MP, Indeks 24).	22
Tab. 7. Koszt nierefundowanego produktu Allergovit® (Indeks leków MP, Indeks 24).	23
Tab. 8. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie nr 60/2025/DSOZ Prezesa NFZ).	23
Tab. 9. Koszt transportu - z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).	25
Tab. 10. Oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.	26
Tab. 11. Koszt utraconej produktywności - z perspektywy pacjenta (czas wizyty + dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).	27
Tab. 12. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CMA w wariancie podstawowym.	29
Tab. 13. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów.	29
Tab. 14. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, które nie spełniły kryteriów włączenia, ale mogą dostarczyć wartościowych informacji na temat budowy modelu i opłacalności leczenia.	33
Tab. 15. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ: Itulazax® vs Purethal®, Staloral® i Allergovit®.	35
Tab. 16. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta: Itulazax® vs Purethal®, Staloral® i Allergovit®.	35
Tab. 17. Wyniki analizy wrażliwości: Itulazax® vs Purethal®, Staloral® i Allergovit®.	36
Tab. 18. Wyniki analizy progowej: Itulazax® vs Purethal®, Staloral® i Allergovit®.	37
Tab. 19. Współczynniki efektów zdrowotnych do kosztów dla refundowanej technologii opcjonalnej, tj. preparatu Purethal®.	38
Tab. 20. Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów.	39
Tab. 21. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Itulazax® vs Purethal®, Staloral 300® i Allergovit®.	40
Tab. 22. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - podsumowanie.	50
Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Itulazax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 24.07.2025 r.	51
Tab. 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Itulazax® w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 24.07.2027 r.	52

Tab. 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Itulazax® w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 24.07.2025 r.	52
Tab. 26. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	54
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 24.07.2025 r.	55
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy Embase (Elsevier) z datą odcięcia 24.07.2025 r.	56
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy The Cochrane Library z datą odcięcia 24.07.2025 r.	56
Tab. 30. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.	58
Tab. 31. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).....	58

Bibliografia

- AIT Polska 2024 Jahnz-Różyk K, Jutel M, Cichocka-Jarosz E, Gawlik R, Kupczyk M, Mastalerz-Migas A, Nittner-Marszalska M, Wrona W. Stanowisko polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT): wskazania i opieka nad pacjentami - stan obecny i perspektywy.
- AKL Itulazax [redacted] Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- APD Itulazax [redacted] Itulazax® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 5-17 lat z alergicznym nieżytem nosa i (lub) zapaleniem spojówek, wywołanych rodziną alergenów będących homologami alergenu brzozy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025.
- ARIA 2019 Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al., ARIA Working Group. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019 Nov;74(11):2087-2102.
- AWA 2025 Acarizax AOTMiT. Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, D. pteronyssinus, D. farina) we wskazaniu alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.0.1.2024. Data ukończenia: 12.06.2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/036/AWA/OT.423.0.7.2025%20AWA%20Acarizax%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp 28.07.2025 r.]
- AWA Grazax 2025 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Grazax (standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy, tymotki łąkowej (Phleum pratense) 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 rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.18.2024 Data ukończenia: 19 marca 2025 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/233/AWA/233_AWA_OT.423.0.18.2024_Grazax_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 28.07.2025 r.]
- Bachert 2015 Bachert C, Larché M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. *World Allergy Organ J*. 2015 Sep 16;8(1):29.
- Bahceciler 2014 Bahceciler NN, Babayigit Hocaoglu A, Galip N. A milestone in house dust-mite-allergen immunotherapy: the new sublingual tablet S-524101 (actair). *Expert Rev Vaccines*. 2014 Dec;13(12):1427-38.
- Björstad 2017 Björstad Å, Cardell LO, Hahn-Pedersen J, Svärd M. A Cost-Minimisation Analysis Comparing Sublingual Immunotherapy to Subcutaneous Immunotherapy for the Treatment of House Dust Mite Allergy in a Swedish Setting. *Clin Drug Investig*. 2017 Jun;37(6):541-549.
- Brunton 2017 Brunton S, Nelson HS, Bernstein DI, Lawton S, Lu S, Nolte H. Sublingual immunotherapy tablets as a disease-modifying add-on treatment option to pharmacotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Postgrad Med*. 2017 Aug;129(6):581-589.
- Centralny Rejestr Lekarzy Centralny Rejestr Lekarzy RP należący do Naczelnej Rady Lekarskiej; Zestawienie liczbowe lekarzy i lekarzy dentystów wg dziedziny i stopnia specjalizacji z uwzględnieniem podziału na lekarzy wykonujących i niewykonujących zawodu - stan na 29.02.2020; https://nil.org.pl/uploaded_files/1705668465_zagrudzien-2023-

	zestawienie-nr-04.pdf [dostęp: 28.07.2025 r.]
Choroby alergiczne 2014	Choroby alergiczne - Analiza finansowania świadczeń zdrowotnych i społecznych. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2014 (Raport z załącznikami) https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/raport-nt-alergologii/ [dostęp: 28.07.2025 r.]
ChPL Allergovit	Allergovit® Charakterystyka Produktu Leczniczego https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 28.07.2025 r.].
ChPL Itulazax	Itulazax® Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 28.07.2025 r.].
ChPL Purethal	Purethal® Charakterystyka Produktu Leczniczego https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 28.07.2025 r.].
ChPL Staloral	Staloral 300® Charakterystyka Produktu Leczniczego https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 28.07.2025 r.].
Damm 2016	Damm K, Volk J, Horn A, Allam JP, Troensegaard-Petersen N, Serup-Hansen N, Winkler T, Thiessen I, Borchert K, Wüstenberg EG, Mittendorf T. Patient preferences in allergy immunotherapy (AIT) in Germany - a discrete-choice-experiment. Health Econ Rev. 2016 Dec;6(1):32.
Demoly 2008	Demoly P, Didier A, Mathelier-Fusade P, Drouet M, David M, Bonnelye G, Blic Jd, Klossek JM. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. Allergy. 2008 Aug;63(8):1008-14.
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.
Ellis 2019	Ellis AK, Gagnon R, Hammerby E, Lau A. Sublingual immunotherapy tablet for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Canada: an alternative to minimize treatment costs? Allergy Asthma Clin Immunol. 2019 Apr 27;15:27.
Ellis 2020	Ellis AK, Boursiquot J, Carr S, Graham F, Masse MS. Patient and physician perceptions of seasonal allergic rhinitis and allergen immunotherapy: a parallel physician patient survey. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020 Feb 21;16:15.
Ellis 2021	Ellis AK, Gagnon R, Hammerby E, Shen J, Gosain S. Sublingual immunotherapy tablet: a cost-minimizing alternative in the treatment of tree pollen-induced seasonal allergic rhinitis in Canada. Allergy Asthma Clin Immunol. 2021 Jul 8;17(1):66.
Gappa 2025	Gappa M, Gagnon R, Horak F, Cichocka-Jarosz E, Dalgaard T, Hargreaves K, Mikler J, Emeryk A, Hansen KS, Pfaar O. The SQ tree sublingual immunotherapy tablet is effective and well tolerated in children-A pivotal phase III trial. Allergy. 2025 Mar;80(3):795-806.
GUS	Główny Urząd Statystyczny. https://stat.gov.pl/ [dostęp: 28.07.2025 r.]
Indeks Leków MP	Indeks leków Medycyna Praktyczna, https://indeks.mp.pl/ [dostęp 28.07.2025 r.].
INFARMA 2014	Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. Grudzień 2014.
Informator NFZ	Informator o Umowach NFZ, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx [dostęp: 28.07.2025 r.]
Khinchi 2004	Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. Allergy. 2004 Jan;59(1):45-53.
Kotarba-Kańczugowska	Kotarba-Kańczugowska M, Kucharski K, Linder-Kopiecka I, Linek R, Zientek R. JA PACJENT! Perspektywa Organizacji Pacjenckich na Stan Opieki

2014	Reumatologicznej w Polsce RAPORT, Warszawa, 2014.
Kotarba 2017	Kotarba M, JA PACJENT. Perspektywa pacjentów na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce. Warszawa, 2017.
Kowalski 2020	Kowalski ML, Bartuzi Z, Bręborowicz A, Czarnecka-Operacz M, Kruszewski J, Kulus M, Moniuszko M, Niedożytko M, Nittner-Marszalska M, Nowicki RJ, Rogala B, Chałubiński M. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. https://www.termedia.pl/Stowowisko-grupy-ekspertow-Polskiego-Towarzystwa-Alergologicznego-w-sprawie-postepowania-u-chorych-na-astme-i-choroby-alergiczne-w-okresie-pandemii-SARS-CoV-2,123,40422,0,0.html [dostęp: 28.07.2025 r.].
Morris 2012	Morris AE, Marshall GD Jr. Safety of allergen immunotherapy: a review of premedication and dose adjustment. Immunotherapy. 2012 Mar;4(3):315-22.
Obrzut 2018	Obrzut G, Augustynska J, Walczak J, Buchs S. Cost-minimization analysis of SQ® HDM SLIT-tablet in patients with house dust mite allergic rhinitis with or without allergic asthma in Poland. Value in Health 2018, 21: S413. PRS52. Abstrakt konferencyjny.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 roku.
Pollock 2023	Pollock RF, Slættanes AK, Brandi H, Grand TS. A Cost-Utility Analysis of SQ® Tree SLIT-Tablet versus Placebo in the Treatment of Birch Pollen Allergic Rhinitis from a Swedish Societal Perspective. Clinicoecon Outcomes Res. 2023 Feb 3;15:69-86.
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram. http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx [dostęp 24.07.2025 r.].
Roberts 2018	Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, Halken S, Larenas-Linnemann D, Pawankar R, Pitsios C, Sheikh A, Worm M, Arasi S, Calderon MA, Cingi C, Dhami S, Fauquert JL, Hamelmann E, Hellings P, Jacobsen L, Knol EF, Lin SY, Maggina P, Mösges R, Oude Elberink JNG, Pajno GB, Pastorello EA, Penagos M, Rotiroti G, Schmidt-Weber CB, Timmermans F, Tsilochristou O, Varga EM, Wilkinson JN, Williams A, Zhang L, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, Jutel M, Lau S, van Ree R, Ryan D, Sturm GJ, Muraro A. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018 Apr;73(4):765-798.
Rønborg 2016	Rønborg S, Johnsen CR, Theilgaard S, Winther A, Hahn-Pedersen J, Andreassen JN, Olsen J. Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark. J Med Econ. 2016 Aug;19(8):735-41.
Rønborg 2022	Rønborg SM, Grand TS, Brandi H, Pollock RF. ITULAZAX® versus Alutard SQ® in the treatment of allergic rhinitis induced by pollen from the birch homologous group: A cost-minimization modeling analysis from the Danish societal perspective. Clin Transl Allergy. 2022 Nov;12(11):e12196.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Rozporządzenie RM	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2025 r. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20240001362/O/D2024

	1362.pdf [dostęp: 28.07.2025 r.].
Sondermann 2011	Sondermann N, Shah-Hosseini K, Henkel K, Schwalfenberg A, Mösges R. Factors of success for adherence in hyposensitization. <i>Allergologie</i> . 2011;34:441-6.
Sondermann 2018	Sondermann N, Shah-Hosseini K, Henkel K, Schwalfenberg A, Mösges R. Success factors for adherence in hyposensitization. <i>Allergol Select</i> . 2018 Sep 1;2(1):89-93.
Stawka km	Stawki za 1 km przebiegu pojazdu, https://wskazniki.gofin.pl/8,63,1,stawki-za-1-km-przebiegu-pojazdu.html [dostęp: 28.07.2025 r.]
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250000907 [dostęp 28.07.2025 r.].
WAO 2009	Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, Potter PC, Bousquet PJ, Cox LS, Durham SR, Nelson HS, Passalacqua G, Ryan DP, Brozek JL, Compalati E, Dahl R, Delgado L, van Wijk RG, Gower RG, Ledford DK, Filho NR, Valovirta EJ, Yusuf OM, Zuberbier T, Akhanda W, Almarales RC, Ansotegui I, Bonifazi F, Ceuppens J, Chivato T, Dimova D, Dumitrascu D, Fontana L, Katelaris CH, Kaulsay R, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Manoussakis M, Nekam K, Nunes C, O'Hehir R, Olaguibel JM, Onder NB, Park JW, Priftanji A, Puy R, Sarmiento L, Scadding G, Schmid-Grendelmeier P, Seberova E, Sepiashvili R, Solé D, Togias A, Tomino C, Toskala E, Van Beever H, Vieths S. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. <i>Allergy</i> . 2009 Dec;64 Suppl 91:1-59.
WAO 2014	Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderón M, Compalati E, Durham SR, van Wijk RG, Larenas-Linnemann D, Nelson H, Passalacqua G, Pfaar O, Rosário N, Ryan D, Rosenwasser L, Schmid-Grendelmeier P, Senna G, Valovirta E, Van Bever H, Vichyanond P, Wahn U, Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. <i>World Allergy Organ J</i> . 2014 Mar 28;7(1):6.
WSSE 2023	Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Bydgoszczy. Alergia na pyłek brzozy. Stan na 19.04.2023 r. https://www.gov.pl/web/wsse-bydgoszcz/alergia-na-pylek-brzozy [dostęp 28.07.2025 r.].
Yang 2023	Yang J, Lei S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. <i>Front Immunol</i> . 2023 Dec 15;14:1274241.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 28.07.2025 r.].