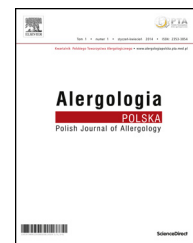


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca poglądowa/Review

Farmakoeconomiczne aspekty zastosowania immunoterapii alergenowej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy

Pharmacoeconomic assessment of allergic rhinitis and asthma treatment with specific immunotherapy

Radosław Gawlik^{1,*}, Grzegorz Zagórny², Andrzej Bożek³¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii, Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska²Narodowy Fundusz Zdrowia, Katowice, Polska³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 11.05.2017

Zaakceptowano: 16.05.2017

Dostępne online: 07.06.2017

Słowa kluczowe:

- astma
- alergiczny nieżyt nosa
- immunoterapia alergenowa
- efektywność
- kosztów

Key words:

- Asthma
- Allergic rhinitis
- Allergen immunotherapy
- Cost-effectiveness

A B S T R A C T

Allergic rhinitis is a most common allergic disease affecting 40% of the population. The impact of AR on health-related quality of life (QoL) and productivity results in a significant economic burden. Allergen immunotherapy is the only causative treatment of allergic rhinitis and asthma. However, it is still unclear whether AIT is more cost-effective than the other treatments of AR without long-term cost-effectiveness studies. There is a need for further economic evaluations comparing different ways of immunotherapy and immunotherapy with pharmacotherapy.

© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polish Society of Allergy.

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii, Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ceglana 35, 40-001 Katowice, Polska.

Adres email: radwags@poczta.onet.pl (R. Gawlik).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2017.05.002>

2353-3854/© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polish Society of Allergy.

Częstość występowania chorób alergicznych w Europie jest wysoka. Aktualnie dotkniętych alergią jest ok. 30% mieszkańców Polski. Stanowi to poważne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej oraz gospodarki kraju. Osoby dotknięte alergicznym nieżytem nosa skarżą się na dokuczliwe dolegliwości, takie jak blokada nosa, świąd nosa, obfita wodnista wydzielina z nosa, zaburzenia węchu oraz często towarzyszące łzawienie i światłowstręt. Wszystkie razem wpływają na zmniejszenie aktywności, sprawności i wydajności chorego, są przyczyną zaburzenia koncentracji oraz senności i ogólnie pojętego dyskomfortu. Nieżyt nosa rozpoczyna się w dzieciństwie i utrzymuje się często przez wiele lat, a czasem przez całe życie, nierzadko ewoluując w astmę oskrzelową. Nieżyt nosa wraz z chorobami towarzyszącymi generuje wielkie koszty dla systemu opieki zdrowotnej. W jednej z pierwszych analiz przeprowadzonych w 1996 roku w Niemczech autorzy wyliczyli koszty ambulatoryjnego leczenia nieżytu nosa na kwotę 75 mln DM. Znacznie większe były szacunkowe koszty bezpośrednie spowodowane głównie lekami, które wynosiły 350 mln DM. Także pośrednie koszty na skutek niezdolności do pracy spowodowanej alergicznym nieżytem nosa były niebagatelne i wynosiły 29 mln DM – całkowite koszty alergicznego nieżytu nosa wg Federalnego Urzędu Statystycznego wynosiły 467 mln DM [1]. W Anglii wzrost częstości występowania ANN wiązał się z 46-procentowym wzrostem zapisanych przez lekarzy leków antyhistaminowych [2]. Całkowite koszty związane z ANN obejmują także koszty objawów ubocznych towarzyszących farmakoterapii, takich jak senność, zaburzenia funkcji poznawczych, wzmożone łaknienie [2]. Dlatego z punktu widzenia zarówno ekonomii, jak komfortu pacjenta, swoista immunoterapia stanowi korzystną i kuszącą alternatywę terapeutyczną.

Immunoterapia alergenowa, jak dobrze wiemy, jest jedyną przyczynową metodą leczenia chorób alergicznych pozwalającą przywrócić prawidłową reaktywność chorego na nietolerowany dotychczas alergen, poprawiając tym samym jakość życia chorego [4]. Alergiczny nieżyt nosa zwiększa 3,9-krotnie ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej w kolejnych 10 latach [2, 3]. Odczulanie modyfikuje przebieg choroby, a nawet pozwala na jej całkowite wyleczenie.

W licznych badaniach wykazano, że immunoterapia alergenowa zapobiega dalszej progresji choroby, rozwojowi astmy oskrzelowej oraz nowych uczuleń [5–7]. Około 80% chorych na astmę zgłasza występowanie objawów alergicznego nieżytu nosa. Jak wykazały badania, ANN często poprzedza rozwój astmy oskrzelowej [8].

Immunoterapia jest skuteczna w leczeniu systemowej alergii na jad osy i pszczoły, alergicznego nieżytu nosa (uczulenie na pyłek roślin, roztocza kurzu domowego, sierść zwierząt), epizodycznej i łagodnej astmy oskrzelowej oraz wybranych postaci atopowego zapalenia skóry.

Korzystne efekty odczulania uzyskuje się po podaniu pacjentowi cyklu zastrzyków zawierających wzrastające stężenia alergenu. Czas prowadzenia immunoterapii wynosi od 3 do 5 lat i wymaga kilkudziesięciu wizyt w gabinecie lekarskim oraz wiąże się z zakupem kilku opakowań szczepionki. Analizy farmakoekonomiczne dotyczące zastosowania tej formy leczenia są dotychczas nieliczne.

Z ekonomicznego punktu widzenia ocena technologii leczenia opiera się jedynie na wynikach badań randomizowanych porównujących skuteczność swoistej immunoterapii z placebo lub leczeniem objawowym, a także porównania tych metod pomiędzy sobą. Zanim przedstawię wyniki dotychczasowych badań na powyższy temat, należy zaznaczyć, jak trudne jest porównywanie metod leczenia astmy i alergicznego nieżytu nosa. Trudności wynikają ze zróżnicowanych narodowych systemów ubezpieczeniowych, różnych danych epidemiologicznych, różnych zwyczajów i nawyków obowiązujących w danej społeczności oraz różnych narzędzi zastosowanych do pomiaru efektywności leczenia. Ponadto część badań opiera się na ekonomicznym modelowaniu, posługując się przy tym retrospektywną obserwacją.

W opisie i ocenie znaczących analiz ekonomicznych następujące czynniki powinny być brane pod uwagę: projekt badania, medyczne i farmakoekonomiczne założenia, metodologiczne aspekty prowadzenia badania, kliniczne i ekonomiczne wyniki.

Dotychczas opublikowano niewiele analiz dotyczących analizy efektywności kosztów (*cost effectiveness analysis*; CEA) dla stosowania swoistej immunoterapii w leczeniu astmy i alergicznego nieżytu nosa, gdyż ta dziedzina badań rozwija się dopiero od niedawna. Najwięcej analiz farmakoekonomicznych przeprowadza się w Stanach Zjednoczonych. Wyniki tych analiz nie odnoszą się wprost do warunków europejskich, w tym polskich. Dotychczas opublikowano około 20 na temat immunoterapii alergenowej i oceny ekonomicznej w różnych systemach opieki zdrowia. Najczęściej wykonywaną analizą jest analiza efektywności kosztów [9–11]. Badanie wykonane z perspektywy francuskiego ubezpieczyciela świadczeń zdrowotnych wykazały znaczne oszczędności, jakie przynosi ITA w leczeniu ANN i astmy [9]. Przeprowadzona przez autorów analiza efektywności kosztów obejmująca 7 lat wykazała, że w porównaniu z leczonymi objawowo iniekcyjna immunoterapia alergenowa jest bardziej efektywna niż jej forma podjęzykowa, przy czym szczególnie korzystne efekty obserwowano w grupie uczulonych na roztocza kurzu domowego. Immunoterapia podjęzykowa była bardziej efektywna wśród uczulonych na pyłek traw niż na roztocze kurzu domowego.

Wyniki badań przeprowadzonych przez Brüngenjürgena i wsp. [12], opublikowane w 2008, roku oceniające w przyjętym modelu 1000 chorych na astmę lub alergiczny nieżyt nosa poddanych 3-letniemu odczulaniu wykazały niższe koszty poniesione na leczenie chorych poddanych SIT niż stosujących leczenie objawowe. Roczne oszczędności wynosiły 140 € na jednego chorego (Tab. 1). Ze społecznego punktu widzenia przeciętny inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) wynosił dla odczulanych 19 787 € za dodatkowe 1 QALY (*quality-adjusted life-year*), różniąc się w poszczególnych grupach wiekowych, u dorosłych wynosił on 22 196 €; nastolatków – 14 747 €, a u dzieci najmniej, bo 12 750 €. Dla instytucji finansującej odczulanie w okresie prowadzenia leczenia koszty poniesione na odczulanego pacjenta są nieco wyższe niż na stosującego tylko farmakoterapię (750 vs 690 €). Z punktu widzenia płatnika ICER dla osób poddanych wynosił 8308 € dla 1 QALY. Niewątpliwie, opierając się na tym badaniu, można

Tabela I – Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oparty na bezpośrednich kosztach: porównanie immunoterapii swoistej z kosztami farmakologicznego leczenia objawowego
Table I – Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) based on the direct costs: a comparison of specific immunotherapy subcutaneous with sublingual treatment costs

Populacja	ICER iniekcyjna ITA (euro)	ICER podjęzykowa ITA (euro)
Koszt każdego dodatkowo wyleczonego pacjenta		
- Dzieci: roztocza kurzu d.	349	2371
- Dzieci: pyłki roślin	420	630
- Dorośli: roztocza k.d.	224	1899
- Dorośli: pyłki roślin	722	892
Koszt jednostkowy uniknięcia rozwoju astmy		
- Dzieci: roztocza k.d.	583	3938
- Dzieci: pyłki roślin	597	824
- Dorośli: roztocza k.d.	393	3158
- Dorośli: pyłki roślin	1327	1708

stwierdzić, że dla społeczeństwa Niemiec SIT jest, na podstawie analizy kosztów (CEA), bardzo korzystną metodą leczenia.

Pierwsza analiza farmakoekonomiczna przeprowadzona w USA obejmowała 3,5-letni okres odczulania oraz 7 miesięczny okres obserwacji [13]. Podliczając wszystkie koszty związane z wykonaniem testów i podawaniem regularnym szczepionki oraz leczeniem występujących w tym czasie dolegliwości, wykazano przeciętnie wyższe wydatki poniesione na osobę poddaną SIT (508 \$ vs 421 \$). Należy jednak zauważyć, że oceniano bardzo krótki okres po zakończeniu leczenia, przez co swoista immunoterapia nie mogła w pełni wykazać swej wartości, a także to, że w grupie odczulanych było więcej osób chorujących na astmę, którzy jeszcze przed przystąpieniem do badania generowali większe koszty. Dużym problemem, podobnie jak w analizie odległej skuteczności klinicznej odczulania, jest odległa ocena ekonomicznej wartości swoistej immunoterapii. W badaniu Hankin i wsp. [14] z 2004 roku założono 3-letni okres odczulania chorych na alergiczny nieżyt nosa z i bez astmy oskrzelowej, który niestety ukończyło jedynie 16% chorych. W kolejnym badaniu tych samych autorów oceniano retrospektywnie koszty poniesione w okresie 18 miesięcy na leki, wizyty lekarskie, przyjęcia do szpitala przez pacjentów (< 18 lat) poddanych odczulaniu szczepionką alergenową [15]. Wykazano znacząco mniejsze całkowite średnie wydatki na opiekę medyczną wśród odczulanych 3247 \$ vs 4872 \$, w tym poniesione przez pacjenta 1107 \$ vs 2626 \$.

Potencjał iniekcyjnej immunoterapii alergenowej oraz podjęzykowej immunoterapii alergenowej pozwalający oszczędzać wydatki w porównaniu do standardowo stosowanej w leczeniu farmakoterapii był opisywany jedynie w kilku badaniach [16–20]. Badania te wykazały korzystny pod względem ekonomicznych efekt SIT. W badaniu Ariano i wsp. [17] będącym pierwszym prospektywnym badaniem farmakoekonomicznym w SIT sześcioletnia analiza różnicy kosztów w grupach SCIT + farmakoterapia oraz w grupie leczonej jedynie tradycyjnie dopiero w 3. roku wykazała oszczędności w grupie odczulanych. Wynosiły one odpowiednio w kolejnych latach: w 3. 581 \$, w 4. 947 \$, w 5. 952

\$ i w 6. 958 \$, w pierwszym roku obserwacji koszty leczenia chorego w grupie SCIT + FT były wyższe o 104 \$ niż w drugiej grupie.

Pierwszym badaniem porównującym pod względem ekonomicznym SLIT ze SCIT jest badanie czeskich autorów Pokladnikova i wsp. [21]. 64 chorych podzielono na trzy grupy: odczulanych iniekcyjnie SCIT szczepionką z ekstraktem alergenów traw, odczulanych podjęzykowo SLIT oraz grupę kontrolną. Do badania skuteczności odczulania posłużono się wskaźnikiem jakości życia Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). Okres obserwacji wynosił 3 lata, w czasie których oceniano koszty leków oraz wszelkich usług medycznych w tym konsultacji specjalistycznych, badań diagnostycznych, usług pielęgnarskich, interwencji pogotowia, hospitalizacji. Do kosztów leczenia doliczono wydatki poniesione przez pacjenta na współpłacenie za leki i usługi medyczne, wydatki na leki OTC, na transport, straty poniesione w pracy na skutek występowania dolegliwości związanych z chorobą. Stopień poprawy klinicznej odzwierciedlono za pomocą ustalonej dziennej dawki leku (defined daily dose; DDD). Autorzy zanotowali w obu odczulanych grupach zmniejszenie kosztów leczenia sięgające w 3. roku terapii 60%. Całkowite koszty 3-letniego odczulania były w grupie SLIT niższe i wynosiły 683 €, gdy w grupie SCIT 1004 €.

Koszt refundacji szczepionki doustnej był dla czeskiego systemu opieki zdrowotnej wyższy niż refundacji podskórnej szczepionki.

Badania autorów francuskich obejmujące 851 dorosłych chorych na astmę, u których w leczeniu zastosowano ITA (79,5% SCIT; 19,5% SLIT), wykazały zmniejszenie po okresie od 3 do 4 lat leczenia prawie o 50% kosztów związanych z leczeniem zaostrzeń astmy (leki, konsultacji, badania diagnostyczne, hospitalizacje) [22].

Przeprowadzona przez Meadows i wsp. [23] analiza porównawcza skuteczności klinicznej i wyników ekonomicznych immunoterapii alergenowej chorych na alergiczny nieżyt nosa wykazała, że immunoterapia podskórna i w mniejszym stopniu podjęzykowa są ekonomicznie korzystne. Wskaźniki QALY dla obu były niższe od progowych dla brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej wynoszących 20000 £.

W 2015 roku Verheggen i wsp. [24], korzystając z modelu Markowa, wykazali efektywność ekonomiczną szczepionki tabletkowej zawierającej alergeny pięciu traw.

W ślad za analizą efektywności kosztów szczepionki podjęzykowej w postaci tabletki stała się możliwa analiza porównawcza obu form immunoterapii alergenowej.

Niedawno opublikowane badanie Reinholda i Brüggengjürgena wykazało większą skuteczność SCIT (Allergovit) i SLIT (Oralair) w leczeniu alergicznego sezonowego nieżyty nosa w porównaniu do terapii objawowej [25]. Odczulanie w obu przypadkach pomimo początkowego wrażenia bycia droższą formą leczenia ostatecznie przyniosło płatnikowi większe oszczędności niż farmakoterapia. Skuteczność immunoterapii zilustrowana przez QALY wynosiła w przypadku SCIT 7112 € oraz SLIT 7060 €, leczenia objawowego 7036 € [25]. Z uwagi na niższe koszty szczepionki i znacznie większy compliance autorzy wskazują na immunoterapię podskórną jako bardziej ekonomiczne leczenie [24]. Niedostatkiem badania są brak analizy kosztów pośrednich związanych z koniecznością

wizyt w poradni na kolejnych szczepieniach oraz nieuwzględnienie odległych efektów leczenia (korzystnych 12 letnich dla SCIT, brak dla SLIT) [25].

Jedynie przeprowadzone w Polsce przez zespół prof. Jahnz-Różyk [26] badanie dotyczące oceny bezpośrednich kosztów leczenia także wykazało ich zmniejszenie aż o 70% w grupie osób poddanych 3-letniej immunoterapii swoistej. Przyniosło to roczne oszczędności 593 zł na lekach objawowych przy 3-letnim koszcie szczepionki wynoszącym 1186 zł, co dowodzi opłacalności swoistej immunoterapii w naszym kraju już po 2 latach jej stosowania.

Przedstawione badania farmakoeconomiczne wykazują różne braki metodologiczne. Krótki okres obserwacji oceny skuteczności ITA wpływa negatywnie na wyniki oceny ekonomicznej tej formy leczenia. Ocena skuteczności nowej technologii zależy od umiejętności i doświadczenia prowadzącego tę formę leczenia. Cecha ta znacząco wpływa na końcowa korzyść odniesioną z nowej technologii. Pozostają otwarte pytania dotyczące skutecznej dawki oraz czasu prowadzenia odczulania szczególnie w odniesieniu do SLIT. Brak twardych dowodów w postaci wyników badań sprawia, że ITA nie może być uznana w aspekcie analizy efektywności kosztów za metodę przydatną w leczeniu chorych na alergiczny nieżyt nosa. W celu dostarczenia takich dowodów konieczne są badania farmakoeconomiczne, szczególnie uwzględniające w wiarygodny sposób długotrwałą skuteczność ITA.

Podsumowując, większość dotychczasowych badań farmakoeconomicznych dotyczących immunoterapii alergenowej pokazuje, że jest ona oszczędną i wydajną metodą leczenia wybranych postaci astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Hagen A, Gorenioi V, Schönermark M. Specific immunotherapy (SIT) in the treatment of allergic. *GMS Health Technol Assess* 2010;6:1-11.
- [2] Ghouri N, Hippisley-Cox J, Newton J, Sheikh A. Trends in epidemiology and prescribing of medication for allergic rhinitis in England. *J R Soc Med* 2008;101:466-472.
- [3] Reed SD, Lee TA, McCrory DC. The economic burden of allergic rhinitis: critical evaluation of the literature. *Pharmacoeconomics* 2004;22:345-361.
- [4] Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized. Controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:87-93.
- [5] Polosa R, Al-Delaimy WK, Russo C, Piccillo G, Sarva M. Greater risk of incident asthma cases in adults with allergic rhinitis and effect of allergen immunotherapy: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2005;6:153.
- [6] Passalacqua G, Canonica GW. Long-lasting effect of specific immunotherapy. *Allergy* 2002;57:275-276.
- [7] Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not: a retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-1302.
- [8] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization. GA2LEN and AllerGen Allergy 2008;63(suppl. 86):8-160.
- [9] Omnes LF, Bousquet J, Scheinmann P, Neukirch F, Jasso-Mosqueda G, Chicoye A, et al. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France. *Allerg Immunol (Paris)* 2007;39:148-156.
- [10] Schadlich PK, Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics* 2000;17:37-52.
- [11] Buchner K, Siepe M. Nutzen der Hyposensibilisierung unter wirtschaftlichen Aspekten. *Allergo J* 1995;4:156-163.
- [12] Brüggjenjürgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:316-324.
- [13] Donahue JG, Greineder DK, Connor-Lacke L, Canning CF, Platt R. Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:339-347.
- [14] Hankin CS, Cox L, Lang D, Levin A, Gross G, Eavy G, et al. Allergy immunotherapy among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: patterns of care, resource use, and costs. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:227-232.
- [15] Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone A, Fass P, Leatherman B, et al. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:79-85.
- [16] Petersen KD, Gyrd-Hansen D, Dahl R. Health-economic analyses of subcutaneous specific immunotherapy for grass pollen and mite allergy. *Allergol Immunopathol* 2005;33:296-302.
- [17] Ariano R, Berto P, Tracci D, Incorvaia C, Frati F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:159-163.
- [18] Sullivan TJ, Selner JC, Patterson R, Portnoy J, Seligman M. Expert care and immunotherapy for asthma. *Am Coll Allergy Asthma Immunol* 1996;1-25.
- [19] Schadlich PK, Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics* 2000;17: 37-20.

- [20] Berto P, Passalacqua G, Crimi N, Frati F, Ortolani C, Senna G, et al. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy (SPAI) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:615-621.
- [21] Pokladnikova J, Krcmova I, Vlcek J. Economic evaluation of sublingual vs subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100: 482-9.
- [22] Le Pen C, Rumeau-Pichen C, Lillin H. L'impact de l'immunotherapie specifique sur les couts directs de la maladie allergique: une eyude pragmatique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997;37:11-14.
- [23] Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess* 2013;17:1-4. <http://dx.doi.org/10.3310/hta17270>.
- [24] Verheggen BG, Westerhout KY, Schreder KS, Augustin MA. Health economic comparison of SLIT allergen and SCIT allergoid immunotherapy in patients with seasonal grass-allergic rhinoconjunctivitis in Germany. *Clinical and Translational Allergy* 2015;5(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-015-0045-z>.
- [25] Reinhold T, Brüggjenjürgen B. Cost-effectiveness of grass pollen SCIT compared with SLIT and symptomatic treatment. *Allergo J Int* 2017;26:7-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s40629-016-0002-y>.
- [26] Jahnz-Rożyk K. Farmakoekonomika swoistej immunoterapii. *Alergol Współcz* 2006;17:2-6.