



Rekomendacja nr 159/2013

z dnia 12 listopada 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hitaxa, (desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Hitaxa, (desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych desloratadyny (Hitaxa) w roztworze doustnym 0,5 mg/ml, 150 ml, we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, w ramach grupy limitowej 207.2 wykazu leków refundowanych.

Pomimo braku bezpośrednich porównań desloratadyny z powszechnie stosowanymi komparatorami, na podstawie dostępnych publikacji i przeprowadzonych porównań pośrednich można wnioskować, że efektywność kliniczna i profil bezpieczeństwa desloratadyny jest porównywalny do skuteczności obecnie refundowanych komparatorów.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje, że finansowanie desloratadyny ze środków publicznych nie powinno generować dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego.

Równocześnie, w opinii Prezesa Agencji, nie ma podstaw do obciążania świadczeniobiorców dodatkowymi kosztami wynikającymi z różnicy pomiędzy limitem ustalonym dla wnioskowanej grupy limitowej a ceną produktu, wobec porównywalnej skuteczności i dostępności na rynku wielu innych preparatów przeciwhistaminowych II generacji.

Mając na uwadze powyższe, zasadnym jest ustalenie ceny wnioskowanego produktu leczniczego na poziomie porównywalnym z obowiązującym dla cetyryzyny.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hitaxa (Desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, określił wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany, jako alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, z wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej:



z deklarowanym poziomem odpłatności: ryczałt. Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [redacted] w ramach grupy limitowej [redacted]

Problem zdrowotny

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (również nazywane alergicznym nieżytem nosa, ANN) jest to zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, w przebiegu której biorą udział skierowane przeciwko uczulającym chorego alergenom przeciwciała immunoglobuliny E (IgE). Głównymi objawami ANN są: wyciek wodnistej wydzieliny, blokada, świąd oraz kichanie. ANN uważany jest obecnie za chorobę ogólnoustrojową istotnie zmniejszającą wydajność pracy i nauki chorych oraz pogarszającą jakość ich życia. Nieleczony lub leczony nieskutecznie powoduje utratę fizjologicznych funkcji nosa, takich jak: nawilżanie, ogrzewanie i oczyszczanie powietrza, co z kolei może prowadzić do powikłań (m.in. zapalenia zatok, ucha środkowego, rozwoju polipów nosa). ANN jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy.

Ocenia się, iż problem ANN dotyczy od 10 do 30% populacji świata (tj. około 500-600 milionów osób), w tym około 25% populacji Europy. Jego częstość wzrasta o 50% na każdą kolejną dekadę, co daje szacowaną chorobowość na poziomie 50% w roku 2020. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, w obrębie aglomeracji miejsko-przemysłowych oraz w niższych grupach wiekowych (dzieci, młodzież).

Badanie „Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce” wykazało, że częściej chorują mieszkańcy miast niż wsi (30 vs 16%) i pacjenci płci męskiej (24 vs 21,2%). Wyniki te lokują Polskę w grupie krajów o najwyższym stopniu występowania alergii górnych dróg oddechowych.

Pokrzywka jest niejednorodną jednostką chorobową, w której charakterystycznym wykwitem jest bąbel pokrzywkowy. Powstaje on w wyniku obrzęku w obrębie skóry właściwej, może mieć zabarwienie czerwone, różowe lub porcelanowo białe oraz charakteryzuje się szybkim powstawaniem i ustępowaniem w ciągu 24 godzin. Brak jest dokładnych, aktualnych danych dotyczących zapadalności i chorobowości na pokrzywkę w populacji polskiej

Opis wnioskowanego świadczenia

Desloratadyna jest pozbawionym działania uspokajającego, długo działającym antagonistą histaminy wykazującym selektywną antagonistyczną aktywność wobec obwodowych receptorów H₁. Po podaniu doustnym desloratadyna selektywnie hamuje obwodowe receptory histaminowe H₁, ponieważ nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego.

Badania *in vitro* wykazały przeciwalergiczne właściwości desloratadyny. Obejmują one hamowanie uwalniania cytokin indukujących reakcję zapalną, takich jak EL-4, IL-6, ɛ-8 i EL-13, z ludzkich komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych, jak również hamowanie ekspresji adhezyjnej cząsteczki selektyny P na powierzchni komórek śródbłonna. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało jeszcze potwierdzone.

Wnioskowane wskazanie obejmuje alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i pokrzywkę i jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Alternatywna technologia medyczna

Technologiami alternatywnymi dla Hitaxy są preparaty zawierające substancje czynne: cetyryzynę, loratadyne lub lewocetyryzyny. Preparaty zawierające w/w. alternatywne substancje czynne znajdują się w wykazie leków refundowanych tworząc grupę limitową 207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne.

Skuteczność kliniczna

Jako komparatory dla preparatu Hitaxa (desloratadyna) we wskazanej populacji we wniosku refundacyjnym wskazano w analizie wnioskodawcy 3 komparatory: loratadyne, cetyryzyny oraz lewocetyryzynę. Populację stanowili chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub

chorzy z pokrzywką. Populację stanowili chorzy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub chorzy z pokrzywką. Punkty końcowe stanowiły efekty terapeutyczne (skuteczność kliniczna mierzona: zmianą nasilenia poszczególnych objawów nosowych i/lub objawów pozanosowych, zmianą ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: uczucie zatkania nosa/niedrożność, kichanie, wydzielina z nosa, świąd nosa, świąd oczu lub podniebienia (w przypadku alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa), zmiany ogólnego wskaźnika objawów uwzględniającego m.in.: nasilenie świądu, liczbę bąbli, wielkość bąbli, wielkość największego bąbla (w przypadku pokrzywki), a także ogólną oceną skuteczności zastosowanego leczenia czy zmiany jakości życia; w ramach oceny profilu bezpieczeństwa terapii analizowano ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie leczenia (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ogółem, ciężkich, poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, a także oceniano ogólną tolerancję zastosowanego leczenia oraz zmiany parametrów laboratoryjnych i zmiany w elektrokardiogramie.

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak zidentyfikowania jakichkolwiek randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa desloratadyny (w postaci roztworu doustnego) w bezpośrednim porównaniu z wybranymi komparatorami tj. z loratadyną, cetyryzyną lub lewocetyryzyną (preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu) stosowanymi w łagodzeniu objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

Nie przeprowadzono analizy biorównoważności.

Potencjalne przydatne do porównania pośredniego efektów klinicznych desloratadyny względem komparatorów, porównanie pośrednie mogło dotyczyć jedynie profilu bezpieczeństwa, ponieważ nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych, a także badań o niższej wiarygodności przeprowadzonych w grupą kontrolną, w których oceniano skuteczność kliniczną desloratadyny podawanej w postaci roztworu doustnego/ syropu w analizowanych wskazaniach.

Z powodu braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – desloratadyna (roztwór doustny) z wybranymi komparatorami (refundowane technologie opcjonalne) – loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna (podawane w postaciach płynnych) w analizowanych wskazaniach, podmiot odpowiedzialny przeprowadził porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz refundowanych technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic.

Ze względu na bardzo małą liczbę dostępnych badań klinicznych porównanie/ zestawienie efektów klinicznych interwencji wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (preparaty w postaci roztworu doustnego/ syropu) możliwe było tylko w przypadku:

- profilu bezpieczeństwa desloratadyny oraz lewocetyryzyny u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub/i przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (porównanie pośrednie z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora oraz osobno dla każdej z substancji w ramach zestawienia danych),
- skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa loratadyny względem placebo u pacjentów z przewlekłym (całorocznym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w ramach zestawienia danych),
- skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa cetyryzyny względem placebo u pacjentów z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w ramach zestawienia danych).

Odnalezione badania RCT cechowały się dobrą wiarygodnością metodologiczną.

Wyniki badania klinicznego Yang 2001 wykazały, że loratadyna podawana w postaci syropu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę (zależnie od masy ciała) jest skuteczna oraz dobrze tolerowana przez

pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa indukowanym przez alergeny roztoczy kurzu domowego. Nasilenie objawów nosowych i ocznych uległo istotnie statystycznie większej redukcji w wyniku stosowania loratadyny (syrop) w porównaniu do placebo już w pierwszym tygodniu leczenia.

W badaniu Pearlman 1997 wykazano, że cetyryzyna wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów związanych z okresowym (sezonowym), alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 11 lat. Raportowano ponadto, że obie zastosowane dawki cetyryzyny tj. 5 mg/dobę oraz 10 mg/dobę były dobrze tolerowane przez dzieci.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

W uwzględnionych badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem desloratadyny (syrop) w zakresie dawek od 1,0 mg do 2,5 mg/dobę a przyjmowaniem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym także działań niepożądanych określonych jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Wszystkie obserwowane działania niepożądane charakteryzowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

Profil bezpieczeństwa desloratadyny (syrop) był zbliżony u dzieci we wszystkich wyodrębnionych przedziałach wiekowych. Dodatkowe źródła odnośnie bezpieczeństwa stosowania preparatu (EMA, FDA) potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa Hitaxy w postaci roztworu doustnego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Hitaxa we wskazaniu okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka w warunkach polskich.

Ocenę stosowania produktu leczniczego Hitaxa przedstawiono jako:

[Redacted text]

[Redacted text]

Nie przeprowadzono analizy biorównoważności.

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu leczniczego Hitaxa w łagodzeniu objawów związanych z okresowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub pokrzywką, [REDAKTOWANA].

[REDAKTOWANA]

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na lata 2014, 2015, 2016 dla wskazania:

- okresowe zapalenie błony śluzowej nosa odpowiednio na: [redacted];
- przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa odpowiednio na: [redacted];
- pokrzywka odpowiednio: [redacted];
- ogółem w kolejnych latach: [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 wytycznych postępowania:

- 6 dotyczących alergicznego nieżytu nosa (3 amerykańskie z 2008 i 2012 r., brytyjskie z 2008 r., singapurskie z 2010 r. i jednej organizacji międzynarodowej () z 2010 r.). (Allergic Rhinitis Guideline Team z 2002 r., the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology oraz the American College of Allergy, Asthma & Immunology 2008, Joint Task Force on Practice Parameters z 2008, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma 2010, World Allergy Organization, Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, Singapore Ministry of Health). Wszystkie te wytyczne wskazują na użycie w I linii leczenia leków antyhistaminowych głównie II generacji oraz glikokortykosteroidów, a w przypadku niepowodzenia tego leczenia oraz w zależności od indywidualnych uwarunkowań – innych terapii,

- 5 dotyczących pokrzywki (europejskie () z 2009 r., 2 brytyjskie z 2007 r., polskie z 2007 r. i jednej organizacji międzynarodowej z 2012 r.). (British Association of Dermatologists, European Academy of Allergology and Clinical Immunology)/GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network)/EDF (European Dermatology Forum)/WAO World Allergy Organization, Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne). Wszystkie te wytyczne wskazują na użycie w I linii leczenia pokrzywki leków antyhistaminowych II generacji, w niektórych przypadkach także I generacji (np. u dzieci). Zastosowanie innych metod terapeutycznych jest rekomendowane w II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii lekami antyhistaminowymi, z czego 4 rekomendacje kliniczne, odnoszące się do wnioskowanej postaci leku, wszystkie pozytywne.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną, również pozytywną – rekomendacja HAS z 2012 r. dla postaci farmaceutycznych: tabletki powlekane 5 mg oraz roztwór 0,5 mg/ml opowiadającą się za finansowaniem desloratadyny we wskazaniach: alergiczny nieżyt nosa i pokrzywka: z poziomem odpłatności 30%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.07.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-14222-16/JA/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Hitaxa, Desloratadyna, roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, EAN 5909990981458; we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 238/2013 z dnia 12 listopada 2013 r. w sprawie oceny leku Hitaxa (desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458 we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 238/2013 z dnia 12 listopada 2013 r. w sprawie oceny leku Hitaxa (desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458 we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka.
2. Analiza weryfikacyjna. [redacted]. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hitaxa (Desloratadyna), roztwór doustny, 0,5 mg/ml, 150 ml, kod EAN: 5909990981458, we wskazaniu: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka