



Rekomendacja nr 73/2015

z dnia 8 września 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Oralair 100 IR &
300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabl. podjęzykowe 100 IR
& 300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR +28 tabl. 300 IR), kod EAN:
5909990779093, Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw,
tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 509990779109 we
wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia
spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych,
młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami
i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub)
obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do
ciężkiej postacią choroby”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu Oralair 100 IR & 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabl. podjęzykowe, 100 IR & 300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR +28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093, Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 509990779109 we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Oralair. Przedstawione dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność wnioskowanej technologii względem technologii alternatywnych dotychczas finansowanych ze środków publicznych, zaś wyniki analizy ekonomicznej wskazują na wysoki koszt jednostkowy zastosowania przedmiotowej terapii i objęcia leku refundacją.

Na podstawie zebranych dowodów naukowych, Prezes Agencji stwierdza, że dotychczas stosowane refundowane leki do immunoterapii pozwalają w skuteczny i bezpieczny sposób przeciwdziałać chorobie i są dostępne w schemacie, który zapewnia racjonalne warunki monitorowania stanu zdrowia pacjenta.



Kwalifikacja do leczenia na podstawie wyniku IgE oraz możliwość leczenia przez lekarzy pierwszego kontaktu mogą przyczynić się do zwiększenia zużycia produktu, co tym samym stanowić będzie znaczne obciążenie dla budżetu płatnika.

Proponowane warunki refundacji wskazują na umożliwienie przeprowadzania immunoterapii u pacjenta w warunkach nieambulatoryjnych, co nie wyklucza możliwości przepisywania leku przez lekarza POZ na podstawie wyniku badań krwi i co może skutkować kwalifikacją do leczenia osób, które faktycznie mogą nie wymagać leczenia. Proponowana terapia ma stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego porównywalny względem alternatywnych technologii medycznych, ale konsekwencje finansowe finansowania terapii ze środków publicznych ze względu na proponowane wskazanie refundacyjne, tryb kwalifikacji do leczenia oraz koszty stosowania są wyższe niż w przypadku alternatywnych technologii medycznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Oralair 100 IR & 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabl. podjęzykowe 100 IR & 300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093, wnioskowana cena zbytu netto [REDACTED]
- Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 509990779109, wnioskowana cena zbytu netto [REDACTED]

we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby”

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta:

- Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 100 IR&300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093: 50%
- Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 5909990779109: ryczałt

w ramach dwóch nowych odrębnych grup limitowych.

Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii zależnej od IgE.

Epidemiologia

Szacuje się, że na świecie choruje 10-30% populacji ogólnej, a w Polsce 21% dorosłej populacji. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodszych grupach wieku (dzieci i młodzież).

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe: wyciek wodnistej wydzieliny z nosa; kichanie, często napadowe; zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina; świąd nosa, często także spojówek (i zaczerwienienie), uszu, podniebienia lub gardła; upośledzenie węchu; suchość błony śluzowej jamy ustnej; niekiedy objawy ogólnoustrojowe – zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, obniżenie nastroju. Przewaga wodnistej wydzieliny z nosa i kichania sugeruje okresowy (sezonowy) ANN, przewaga zatkania nosa – przewlekły (całoroczny) ANN. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i we wczesnych godzinach porannych.

Objawy przedmiotowe: zaczerwienienie nosa, przeczasy na koniuszku nosa, ciągłe oddychanie przez usta, ciemniejsze zabarwienie skóry pod oczami, pojedyncze lub podwójne poziome linie na skórze dolnej powieki, zaczerwienienie spojówek i łzawienie oczu u chorych ze współistniejącym alergicznym zapaleniem spojówek.

Leczenie

Leczenie objawowe jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia, ale efekty terapii mijają po zakończeniu przyjmowania leków. W leczeniu farmakologicznym objawowym najczęściej stosuje się: glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki obkurczające naczynia błony śluzowej, leki antycholinergiczne donosowo.

Za najskuteczniejszą terapię ANN uważa się swoistą immunoterapię alergenową (odczulanie). Jej celem jest wytworzenie tolerancji immunologicznej na podawany alergen, które wyraża się złagodzeniem lub ustąpieniem objawów klinicznych podczas naturalnej ekspozycji i podczas prowokacji alergenem. Stan tolerancji uzyskuje się za pomocą wielokrotnych iniekcji, początkowo małych, stopniowo rosnących, a następnie dużych podtrzymujących dawek alergenu aplikowanego podskórnym lub podjęzykowo.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w omawianym wskazaniu refundowana jest immunoterapia podskórna, w tym preparaty: Allergovit, Catalet T, Phostal, Pollinex Tree, Pollinex+Rye, Purethal. Przedstawione produkty są dostępne dla pacjentów w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Oralair stosowany jest w „Leczeniu alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.”

Działanie farmakodynamiczne ma wpływ na układ immunologiczny i polega na wywołaniu odpowiedzi immunologicznej na alergen, którym pacjent jest leczony. Kompletny i dokładny mechanizm działania odnoszący się do skutku klinicznego swoistej immunoterapii nie jest w pełni poznany i udokumentowany. Wykazano, że leczenie produktem Oralair indukuje ogólnoustrojową konkurencyjną odpowiedź przeciwciał wobec pyłków traw i powoduje wzrost stężenia swoistych IgG.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię medyczną z wybranymi komparatorami. Do przeglądu systematycznego

Wnioskodawcy włączono 4 badania RCT (1 RCT dotyczące populacji dzieci w wieku 5-17 lat oraz 3 badania RCT dotyczące populacji osób dorosłych) odnoszące się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa Oralair. Populacja w badaniach wynosiła w ramieniu Oralair 131-210 osób, zaś w ramieniu placebo 135-228 osób. Okres obserwacji w poszczególnych badaniach wynosił od 9 miesięcy do 5 lat. Badania wg wnioskodawcy zostały ocenione na 5/5 punktów w skali Jadad.

Dodatkowo do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego włączono 9 badań klinicznych porównujących komparatory (Purethal, Allergovit, Phostal, Pollinex Rye, Novo-Helisen) z placebo.

Wykazano występowanie statystycznie istotnych różnic na korzyść Oralair względem placebo dotyczących następujących punktów końcowych:

- W populacji dzieci:
 - Średnia nasilenia objawów w skali RTSS, w populacji ITT o -1,13 [95% CI: -1,80; -0,46], w populacji PP o -1,15 [95% CI: -1,86; -0,44]
 - Średnie dobowe zużyciu leków w sezonie pylenia, wyrażoną współczynnikiem RMS = -0,20 [95%: -0,34; -0,06]
 - Odsetek dni, w których zastosowano leki objawowe (35,4% vs 46,5%, p=0,0146).
- W populacji dorosłych (wyniki metaanalizy)
 - Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS dla pierwszego roku -0,92 [95% CI: -1,30; -0,53], (wyniki metaanalizy)
 - Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie, wyrażone współczynnikiem RMS= -0,11 (95% CI: -0,15; -0,07, (wyniki metaanalizy)
 - Średnia nasilenia objawów i zużycia leków -0,14 [95% CI: -0,19; -0,10], (wyniki metaanalizy)
 - Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków była niższa w grupie Oralair. Obniżenie średniej nasilenia objawów mierzonych w skali RTSS skorygowanej zużyciem leków względem placebo w grupie stosującej Oralair 300 IR wynosi: w badaniu V053 (Didier 2011) 34,8%, a w V061 (Cox 2012) o 26,3%.
 - Jakość życia w skali RQLQ (dla 1. – roku immunoterapii) -0,28 [95% CI: -0,37; -0,20]
 - Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS po zakończeniu 3 letniej terapii -0,82 [95% CI: -1,55; 0,09]
 - Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie po zakończeniu 3 letniej terapii -0,12, [-0,124; -0,097]
 - Średnia nasilenia objawów i zużycia leków po zakończeniu 3 letniej terapii -0,13 [-0,23; 0,03]
 - Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków po zakończeniu 3 letniej terapii -1,14 [-2,03; -0,26]
 - Jakość życia w skali RQLQ po zakończeniu 3 letniej terapii -0,46 [-0,70; -0,23]

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim zarówno dla populacji dzieci jak i dorosłych nie stwierdzono dla żadnego punktu końcowego istotnie statystycznej różnicy, która pozwoliłaby stwierdzić wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorami.

Skuteczność praktyczna

Do analizy skuteczności klinicznej włączono 1 badanie obserwacyjne w którym oceniano produkt Oralair u pacjentów w wieku 12-45 lat, z sezonowym ANN wywołanym przez pyłki traw. Do badania włączono 47 osób (34 osoby dorosłe oraz 9 dzieci). Czas obserwacji wynosił jeden sezon pylenia traw.

- U 31/34 pacjentów zaobserwowano poprawę stopnia nasilenia choroby (z umiarkowanej/ciężkiej postaci do łagodnej).
- Zaobserwowano względne zmniejszenie zużycia leków po zatasowaniu Oralair w stosunku do poprzedniego roku o 42%.

- Wprowadzenie immunoterapii alergenowej z zastosowaniem Oralair związane jest również z istotną poprawą satysfakcji pacjenta z zastosowanej terapii

Bezpieczeństwo

Populacja dzieci

Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia wynosi 4,65 [95% CI: 2,73; 7,91]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka wystąpienia poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia.

Istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występowały

- świąd jamy ustnej, OR=32,79 [7,77;138,48]
- obrzęk ust, OR=42,48 [2,53;712,40].

Populacja dorosłych

Istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występowały:

- zdarzenia niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły w trakcie leczenia (1. rok leczenia) OR=3,75 [95% CI: 2,50; 5,63],
- zdarzenia niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły w trakcie leczenia (2. rok leczenia) OR=5,36 [95% CI: 3,37; 8,52],
- zdarzenia niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły w trakcie leczenia (3. rok leczenia) OR=3,58 [95% CI: 2,22; 5,77],
- świąd jamy ustnej OR=6,43 [95% CI: 2,90; 14,28]
- podrażnienie gardła OR=2,42 [95% CI: 1,07; 5,50]

W porównaniu pośrednim nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w obydwu populacjach, które mogłyby świadczyć o większym bezpieczeństwie stosowania produktu Oralair.

W ChPL produktu leczniczego Oralair podano również wyniki analizy bezpieczeństwa z badań klinicznych z udziałem 1038 osób dorosłych i 154 pacjentów pediatrycznych, z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek powiązanych z alergią na pyłki traw. Działaniami niepożądanymi, występującymi:

- bardzo często ($\geq 1/10$) były: ból głowy, podrażnienie gardła, świąd w jamie ustnej,
- często ($\geq 1/100$ oraz $< 1/10$), były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nieżyt nosa, świąd oka, zapalenie spojówek, nadmierne łzawienie, świąd ucha, astma, alergiczny nieżyt nosa (przekrwienie błony śluzowej nosa, kichanie, wodnisty wyciek z nosa, dyskomfort w nosie), kaszel, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła, zapalenie zatok, duszność, dysfonia, suchość w gardle, pęcherze jamy ustnej i gardła, dolegliwości jamy ustnej i gardła, ból brzucha, biegunka, wymioty, obrzęk jamy ustnej, świąd języka, obrzęk warg, parestezje jamy ustnej, niestrawność, obrzęk języka, niedoczulica jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, świąd warg, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, nudności, ból języka, suchość w ustach, zaburzenia połykania, pokrzywka, świąd, atopowe zapalenie skóry oraz dyskomfort w klatce piersiowej,
- niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) były: opryszczka jamy ustnej, zapalenie ucha, limfadenopatia, nadwrażliwość, zespół alergii jamy ustnej, depresja, zaburzenia smaku, senność, zawroty głowy, zaczerwienienie oczu, obrzęk oczu, suchość oczu, dyskomfort w uchu, niedoczulica w okolicy gardła, uczucie ucisku w gardle, świszczący oddech, obrzęk krtani, ból jamy ustnej, zapalenie dziąseł, zapalenie czerwieni warg, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie języka, powiększenie gruczołów ślinowych, refluks żołądkowo-przełykowy, choroba języka, nadmierne wydzielanie śliny, owrzodzenie jamy ustnej, ból w przełyku,

obrzęk podniebienia, zaburzenia jamy ustnej, bolesne połykanie, odbijania, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, trądzik, uczucie guzków w gardle, osłabienie, objawy grypopodobne oraz zadrapania,

- rzadko ($\geq 10\ 000$, $<1/1\ 000$) były: niepokój, nagłe zaczerwienienie twarzy, obrzęk twarzy oraz zwiększenie liczby eozynofili.

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy ma wpływ:

- przedstawienie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej w postaci porównania pośredniego,
- brak dostępu do pełnotekstowych publikacji badań klinicznych, co uniemożliwia pełną ocenę wiarygodności
- W badaniach: V034 (Didier 2007), V053 (Didier 2011) oraz V052 (Wahn 2009), nie zamieszczono poprawnego opisu podwójnego zaślepienia, w związku z czym, punktacja w skali Jadad powinna wynosić dla każdego z tych badań 4/5 pkt
- Włączenie do porównania pośredniego badań porównujących skuteczność komparatorów z placebo, które charakteryzowały się niskimi liczebnościami prób oraz krótkim okresem obserwacji.
- Włączenie do analizy skuteczności komparatorów z placebo randomizowanych badań klinicznych o niskiej wiarygodności 2-3/5 punkty w skali Jadad
- W analizach Wnioskodawcy założono, że do przegląd systematyczny dla komparatorów zostanie przeprowadzony niezależnie od zastosowanego produktu leczniczego, traktując wybrane komparatory jako jedną wspólną grupę. Działanie takie może nierówno traktować porównywane technologie.
- Do oceny skuteczności klinicznej Oralair nad placebo włączono 1 badanie randomizowane dla populacji dzieci w wieku (5-17 lat). Dla oceny komparatora nie odnaleziono badań dla populacji dzieci, w związku z czym przyjęto założenie o takiej samej skuteczności leku dla populacji dzieci i dorosłych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentów dzielenia ryzyka, ale w ramach przedłożonych analiz zadeklarował gotowość jej zawarcia.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub

1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej wykonano analizę minimalizacji kosztów w 9-letnim horyzoncie czasu w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej.

Populacja dzieci

Według modelu wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego, w 9-letnim horyzoncie czasowym, koszt refundacji immunoterapii preparatem Oralair wynosi 6 207,26 PLN, natomiast koszt immunoterapii z zastosowaniem komparatorów wynosi 3 999,27 PLN. Immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest zatem droższa od immunoterapii podskórnej o 2 207,98 PLN.

Z perspektywy wspólnej, w 9-letnim horyzoncie czasowym, koszt refundacji immunoterapii preparatem Oralair wynosi 6 877,50 PLN, natomiast koszt immunoterapii z zastosowaniem komparatorów wynosi 4 631,39 PLN. Immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest zatem droższa od immunoterapii podskórnej o 2 246,11 PLN.

Populacja dorosłych

Według modelu wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego, w 9-letnim horyzoncie czasowym, koszt refundacji immunoterapii preparatem Oralair wynosi 4 865,71 PLN, natomiast koszt immunoterapii z zastosowaniem komparatorów wynosi 2 520,70 PLN. Immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest zatem droższa od immunoterapii podskórnej o 2 345,01 PLN.

Z perspektywy wspólnej, w 9-letnim horyzoncie czasowym, koszt refundacji immunoterapii preparatem Oralair wynosi 5 436,85 PLN, natomiast koszt immunoterapii z zastosowaniem komparatorów wynosi 3 044,83 PLN. Immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest zatem droższa od immunoterapii podskórnej o 2 392,02 PLN.

Na niepewność oszacowań zamieszczonych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy może wpływać kilka czynników, które przedstawiono poniżej:

- Założono, że produkty Allergovit i Purethal są przyjmowane w schemacie całorocznym (nie testowano przy tym innego wariantu dawkowania).
- Założenie o możliwości dyskontynuacji leczenia odczulającego przyjęto na podstawie badania Sieber 2011. Jednak badanie to odnosi się do pacjentów, którzy kontynuowali leczenie przy pomocy innych leków do immunoterapii językowej, jak również nieznaną jest historia leczenia populacji uczestniczącej w tym badaniu
- Koszty terapii wnioskowanej w ramach analizy podstawowej technologii zostały porównane z dwoma spośród 7 dostępnych leków refundowanych, które mają największy udział w rynku. Jednak przyjęte założenie nie odzwierciedla w pełni struktury rynku.
- Przyjęto założenie, że leczenie podtrzymujące w immunoterapii podskórnej polega na przyjmowaniu maksymalnej dobrze tolerowanej dawki raz w miesiącu. Ze względu jednak na brak danych dotyczących realnego zużycia szczepionek założenie to jest obarczone dużą niepewnością.

Wiarygodność analizy ekonomicznej szczególnie ogranicza kilka czynników:

- Założenie, że przy stosowaniu terapii lekiem Oralair zmniejszają się koszty leczenia objawowego w stosunku do leczenia szczepionkami podskórnymi. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano skuteczności terapii lekiem Oralair nad terapią SCIT, w zakresie zużycia leków stosowanych doraźnie. W związku z tym powyższe założenie nie pozostaje w spójności z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego.
- Przyjęcie 9 letniego horyzontu czasowego zostało oparte na wynikach długookresowych badań klinicznych dotyczący leków innych niż Oralair. Takie założenie może nie mieć przełożenia na rzeczywistą sytuację w trakcie stosowania wnioskowanej technologii medycznej, gdyż założenie nie opiera się na wynikach badań dla Oralair. Poza tym uznano, że po zakończeniu 3 letniej terapii odczulającej, przez kolejne 6 lat utrzymywać się będzie stały efekt leczenia w zakresie zużycia leków stosowanych w leczeniu objawowym, co jest obciążone niepewnością.

Obliczenia własne Agencji

W ramach przeprowadzonych obliczeń własnych Agencji w ramach analizy wrażliwości nie wykazano zmiany wnioskowania w stosunku do przedstawionych analiz Wnioskodawcy. Dla większości wariantów najwyższą różnicę kosztów pomiędzy lekiem Oralair a wybranym komparatorem uzyskano w odniesieniu do produktu leczniczego Phostal (mieszanka alergenów), a tylko w jednym wariantcie w odniesieniu do produktu leczniczego Pollinex Rye. Cena progowa o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań mieściła się w zakresie od 47,36 zł do 156,23 zł w zależności od analizowanego komparatora, perspektywy oraz populacji.

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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy 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 medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu leczniczego Oralair nad obecnie refundowanymi produktami leczniczymi, w opinii Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Oralair została skalkulowana w stosunku do leku wyznaczającego podstawę limitu na podstawie załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015r. Cenę leku skalkulowano dla leczenia podstawowego dla opakowania Oralair 31 tabletek w dwóch wariantach: w odniesieniu do DDD oraz do faktycznego zużycia leku w trakcie terapii.

W wariantcie 1 cena leku została przeliczona przy założeniu 30 DDD w opakowaniu. DDD dla leku wyznaczającego podstawę limitu skalkulowano w oparciu o ChpL dla 17 tygodniowego okresu leczenia przy zsumowaniu ilości podawanych ml we wstrzyknięciach. W wyniku obliczeń urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Oralair nie powinna przekraczać 47 PLN za opakowanie.

W wariantcie 2 przeliczono faktyczną liczbę zużywanych ml i ich koszt w terapii lekiem alternatywnym. Urzędową cenę zbytu wnioskowanej technologii oparto o miesięczny koszt terapii alternatywnej. Na podstawie wyliczeń ustalono, że opakowanie leku Oralair dla miesięcznej terapii nie powinien przekraczać kwoty 12 PLN.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Według oszacowań wnioskodawcy koszty inkrementalne wyniosły:

W 1. roku finansowania:

- 4 562 144,15 PLN z perspektywy płatnika i -2 953 791,92 PLN z perspektywy pacjenta w scenariuszu podstawowym,
- 4 233 799,60 PLN z perspektywy płatnika i -2 962 412,25 PLN z perspektywy pacjenta w scenariuszu minimalnym,
- 5 397 357,68 PLN z perspektywy płatnika i -2 967 697,10 PLN z perspektywy pacjenta w scenariuszu maksymalnym,

W 2. roku finansowania:

- 6 305 705,97 PLN z perspektywy płatnika i -3 244 087,03 PLN z perspektywy pacjenta w scenariuszu podstawowym,
- 5 283 727,16 PLN z perspektywy płatnika i -3 275 997,80 PLN z perspektywy pacjenta w scenariuszu minimalnym,
- 8 564 017,26 PLN z perspektywy płatnika i -3 304 939,75 PLN z perspektywy pacjenta w scenariuszu maksymalnym,

Na niepewność oszacowań zamieszczonych w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy może wpływać kilka czynników, które przedstawiono poniżej:

- W analizie wpływu na budżet oszacowania dotyczące wielkości populacji zostały oparte o opinie ekspertów klinicznych, publikacje niskiej jakości oraz założenia własne w związku z czym cechują się one dużą niepewnością. W odniesieniu do przedstawionych założeń populacja określona w analizie wydaje się być zaniżona względem rzeczywistych warunków praktyki lekarskiej.
- Wątpliwości budzą również założenia dotyczące odsetka pacjentów ze zdiagnozowaną umiarkowaną i ciężką postacią choroby w odniesieniu do całej populacji osób zdiagnozowanych. W analizach przyjęto, że postać umiarkowaną i ciężką będzie miało 61% pacjentów spośród wszystkich zdiagnozowanych. Należy jednak wskazać na fakt trudności w ocenie samej postaci choroby oraz to, że pacjenci z łagodną postacią choroby prawdopodobnie nie korzystają z porad alergologicznych i nie są diagnozowani. W związku

z tym odsetek 61% wydaje się być za niski i założenie to pokrywa się z populacją wszystkich osób zdiagnozowanych.

Wiarygodność analizy w analizie wpływu na budżet szczególnie ogranicza kilka czynników:

- Do analizy wpływu na budżet nie włączono populacji pomiędzy 5-6 r. ż, zgodnie ze wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Oralair, co świadczy o niedoszacowaniu populacji dzieci.
- Oszacowania dotyczące udziały w rynku produktu Oralair wydają się być zaniżone. Prognozy przedstawione przez Wnioskodawcę zostały oparte o prognozy Wnioskodawcy i zakładają 4% przejście na rynku leków refundowanych w pierwszym roku i 10% przejście w drugim roku. Ze względu na sposób podania, który jest bardziej komfortowy dla pacjenta, zwłaszcza w populacji dzieci i związane z nim ograniczenie konieczności odbywania częstych wizyt ambulatoryjnych powinno się przyjąć założenie o większym udziale produktu Oralair w rynku
- W analizie wpływu na budżet posługiwano się danymi, dla których nie przedstawiono danych źródłowych, co znacznie ogranicza możliwość oceny wiarygodności przedstawionych danych. Odnosi się to do określenia rocznej liczebności populacji, w której produkt Oralair będzie stosowany, gdzie posłużono się m.in. danymi na temat aktualnej wielkości sprzedaży produktu Oralair oraz innych nierefundowanych SLIT. Również nie przekazano stosownych źródeł wykorzystanych przy ocenie udziału produktu Oralair w rynku po objęciu go refundacją.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono koszty refundacji produktu leczniczego Oralair w kilku wariantach. W poszczególnych wariantach przyjęto, że odpowiednio 100% (wariant nr 1), 80% (wariant nr 2), 60% (wariant nr 3), 40% (wariant 4), bądź 20% (wariant 5) zdiagnozowanych pacjentów stosuje SIT. Dodatkowo w wariantach 6 przyjęto m.in. 50% przejście rynku refundowanych SCIT i 100% przejście rynku nierefundowanych SLIT.

Oszacowane koszty dla wariantów 1-5 w pierwszym roku refundacji mieściły się w przedziale 667 352 344,48 PLN - 82 144 521,84 PLN, zaś w drugim roku refundacji 1 143 820 439,18 PLN - 143 181 304,97 PLN. Dla wariantu 6 koszty te wyniosły w pierwszym roku 534 955 732,15 PLN i w drugim 923 390 776,06 PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie polegać będzie na generowaniu oszczędności wynikających z częstszego stosowania leków o cenie detalicznej niższej od obecnego limitu finansowania.

Analizę racjonalizacyjną przedstawiono w 3 scenariuszach (podstawowym, optymistycznym i pesymistycznym). W scenariuszu bazowym wygenerowane oszczędności będą wynosiły ok. 222,31 mln PLN rocznie, w scenariuszu optymistycznym ok. 370,52 mln PLN rocznie, zaś w pesymistycznym ok. 6,72 mln PLN rocznie.

Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań, jest większa niż oszacowany przez wnioskodawcę wzrost kosztów refundacji, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Swoista immunoterapia alergenowa została wymieniona we wszystkich 6 odnalezionych wytycznych klinicznych, jako jedna z metod leczenia alergicznego nieżyty nosa. Zalecane jest rozważenie jej zastosowania u osób, u których nie uzyskano dostatecznej kontroli objawów przez farmakoterapię oraz unikanie kontaktu z alergenem (AAO 2015, BSACI 2008, ARIA 2008, IPCRG 2006). Wytyczne AAO 2015 wskazują na różnice pomiędzy obiema drogami podania immunoterapii alergenowej (podskórnie vs podjęzykowo) porównując je między sobą m.in. odnośnie skuteczności, bezpieczeństwa, wymogów obecności personelu medycznego. Wytyczne BSACI 2008 oraz ARIA 2008 wskazują, że podstawową metodą podania immunoterapii alergenowej jest podawanie jej we wstrzyknięciach podskórnych, natomiast drogą alternatywną, jest podanie podjęzykowe. Wytyczne IPCRG 2006 wskazują na immunoterapię podskórną oraz podjęzykową, wspominając również o immunoterapii wziewnej – podobnie jak wytyczne ARIA 2008. Wytyczne AAAAI/ACAAI 2008 nie wskazują preferowanej drogi podania immunoterapii alergenowej, opisują jedynie korzyści płynące z jednej oraz drugiej drogi podania (podskórnej oraz podjęzykowej).

W toku przeszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne (CADTH 2013, HAS 2012) dotyczące wnioskowanej technologii medycznej. Obydwie rekomendacje były pozytywne. W rekomendacji HAS wskazano poziom odpłatności 15%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.06.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma:PLR.4600.1665.2015.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Oralair 100 IR & 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabl. podjęzykowe 100 IR & 300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR +28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093, Oralair 300 IR, wyciąg alergenów z pyłków traw, tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 509990779109 po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 123/2015 z 4 września 2015 roku w sprawie oceny leku Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), w leczeniu alergicznego nieżyty nosa, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 124/2015 z dnia 4 września 2015r. w sprawie oceny leku Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), w leczeniu alergicznego nieżyty nosa.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2015 z 4 września 2015 roku w sprawie oceny leku Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), w leczeniu alergicznego nieżyty nosa
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2015 z dnia 4 września 2015r. w sprawie oceny leku Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), w leczeniu alergicznego nieżyty nosa.
3. Raport nr AOTMiT-OT-4351-20/2015 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Oralair (wyciąg alergenów z pyłków traw) we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby