

Rekomendacja nr 34/2016

z dnia 14 czerwca 2016

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Metmin,
mometasoni furoas, aerozol do nosa, 50 mikrogramów/dawkę,
1 butelka po 140 dawek we wskazaniach: leczenie objawów
sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub
całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych
i u dzieci w wieku 3 lat i starszych; leczenie polipów nosa u osób
dorosłych w wieku 18 lat i starszych**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Metmin, mometasoni furoas, aerozol do nosa, 50 mikrogramów/dawkę, 1 butelka po 140 dawek we wskazaniach: leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych; leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Metmin.

Analiza kliniczna nie zawiera badań obejmujących populację dzieci od 3 do 6 r.ż. z nieżytem nosa. Nieprzedstawienie badań dla populacji dziecięcej stanowi znaczne ograniczenie analizy klinicznej i uniemożliwia wnioskowanie na temat skuteczności terapii w tej populacji. Należy mieć na uwadze, że stosowanie leku bez potwierdzonej klinicznie skuteczności w populacji dziecięcej budzi wątpliwości zarówno natury medycznej, jak i etycznej. Ponadto w przypadku pozostałych populacji (dorosłych z nieżytem nosa i polipami nosa) nie wykazano wyższości wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowanymi komparatorami.

Ocena ekonomiczna wnioskowanej technologii wykazała, że jest ona droższa niż budezonid i porównywalna z flutykazonem z perspektywy NFZ. Należy także wskazać, że przedstawione oszacowania zawierały założenie o objęcie wnioskowanej technologii refundacją na poziomie 50%, co jest niezgodne z ustawą refundacyjną. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji wskazują, że refundacja z odpłatnością 30% będzie się wiązać ze wzrostem kosztów dla NFZ.

Ocena wpływu na budżet wskazuje, że objęcie refundacją produktu leczniczego Metmin wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu w wysokości 5,9 mln zł, 12,9 mln zł i 23,9 mln w I, II i III roku finansowania.

Przedmiot wniosku

Metmin, mometasoni furoas, aerozol do nosa, 50 mikrogramów/dawkę, 1 butelka po 140 dawek, kod EAN: 590999114104 we wskazaniach:

1. Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych;
2. Leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę z poziomem odpłatności dla pacjenta 50% w ramach istniejącej grupy limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa, cena zbytu netto [redacted]. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa

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

Epidemiologia

Alergiczny nieżyt nosa jest najczęstszą chorobą alergiczną w polskiej populacji. W ogólnopolskim badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) odnotowano, iż nieżyt nosa ogółem występuje u ok. 37,8% dzieci w wieku 6 - 7 lat, 34,5% w grupie 13–14-latków, natomiast w grupie osób dorosłych u 36% (22 – 44 r.ż.). Średnią w całej populacji oceniono na 36%.

W badanej populacji ANN stanowił duży odsetek nieżytów nosa. Według danych uzyskanych z badania częstość występowania objawów ANN w grupie 6 - 7-latków wyniosła 23,6%, w grupie 13 - 14-latków – 24,6%, natomiast w populacji dorosłej częstość występowania ANN wynosiła 21%. Średnia częstość ANN w populacji polskiej wyniosła 22,54%.

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe obejmują: 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. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i we wczesnych godzinach porannych.

Przewaga wodnistej wydzieliny z nosa i kichania sugeruje okresowy (sezonowy) ANN, przewaga zatkania nosa – przewlekły (całoroczny) ANN.

Objawy przedmiotowe obejmują: 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.

Niealergiczny nieżyt nosa

Niealergiczny nieżyt nosa (NNN) to zapalenie błony śluzowej nie związane z alergią. Postać niealergiczną nieżytu nosa określa się również mianem przewlekłego, nieinfekcyjnego, niealergicznego nieżytu nosa (ang. non-infectious, non-allergic rhinitis, NINAR). Jest to stan, który nie

występuje sezonowo i nie towarzyszy mu swędzenie. W niealergicznym nieżycie nosa nie stwierdza się obecności IgE w surowicy.

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne nieżytów nosa (ANN i NNN) są podobne. Objawy NNN częściej występują u osób starszych, zazwyczaj występują całorocznie oraz częściej dotyczą kobiet. Podkreślenia wymaga fakt, iż w ANN częściej występuje wyciek z nosa, blokada nosa, kichanie i świąd w porównaniu z NNN.

Epidemiologia

Chorobowość: NNN dotyczy ponad 200 mln osób na świecie. Szacuje się, iż niealergiczna postać nieżyty nosa stanowi około 28% przypadków nieżytów nosa. Biorąc pod uwagę dane uzyskane z badania ECAP można oszacować, że na niealergiczną postać nieżyty nosa cierpi około 13,5% polskiej populacji.

Polipy nosa

Polipy nosa są przewlekłą chorobą zapalną górnych dróg oddechowych. Stanowią groniaste uwypuklenia łagodnie zmienionej, obrzękniętej błony śluzowej od strony przewodów nosowych w kierunku jamy nosa, wyrastające w obrębie kompleksu ujściowo-przewodowego, ze szczelin i zachyłków bocznej ściany nosa. Polipy najczęściej występują obustronnie i mają charakter zmian łagodnych. Polipy jednostronne wymagają dodatkowych badań diagnostycznych celem wykluczenia nowotworu złośliwego.

Epidemiologia

Ocenia się, iż polipy występują u 1 - 4% populacji. Badania epidemiologiczne wykazały, iż pełnoobjawowe polipy nosa występują z częstością około 0,63 na 1 000 osób rocznie. Polipy rzadko występują u dzieci (< 0,1%), a wtedy skojarzone są zazwyczaj z mukowiscydozą. Częstość występowania polipów wzrasta z wiekiem i najczęściej pojawiają się w 4. - 6. dekadzie życia. Zachorowalność na polipy jest 2-krotnie większa u mężczyzn. Wyższe ryzyko wystąpienia polipów nosa jest u osób z nietolerancją aspiryny, astmą i mukowiscydozą.

Obraz kliniczny

Obecność polipów nosa wiąże się z występowaniem charakterystycznych objawów obejmujących: blokadę nosa, obecność wydzieliny nosowej, obecność zaburzeń powonienia, świąd nosa, kichanie, katar zanosowy (spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła), ból i uczucie rozpierania w rzucie zatok przynosowych, bóle głowy lub twarzoczaszki o innym umiejscowieniu, zaburzenia smaku, odchrząkiwanie, chrapanie/obturacyjny bezdech senny. Ponadto może występować uczucie blokady, pełności ucha z niedosłuchem i szumami usznymi. Polipom mogą towarzyszyć dolegliwości ze strony dolnych dróg oddechowych np.: kaszel i objawy nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu alergicznego nieżyty nosa, oprócz glikokortykosteroidów, znajdują zastosowanie przede wszystkim doustne lub donosowe leki przeciwhistaminowe i antagoniści receptora leukotrienów.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. . w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz.86), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nieżyty nosa i/lub polipów błony śluzowej nosa są kortykosteroidy podawane donosowo (budezonid, flutykazon), zaś z leków przeciwhistaminowych wyłącznie leki podawane doustnie (leki zawierające substancje czynne: cetirizinum, desloratadinum, loratadinum, levocetirizini dihydrochloridum).

W odniesieniu do wskazań rejestracyjnych kortykosteroidów finansowanych ze środków publicznych należy wskazać, że:

- Wskazania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną budezonid (Tafen Nasal) w pełni pokrywają się z wnioskowanym wskazaniem jedynie z tą różnicą, że lek ten może być stosowany wśród pacjentów od 6. roku życia.
- Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) leków zawierających flutykazon (Fanipos i Flixonase) wśród wskazań zarejestrowanych wymieniają: zapobieganie i leczenie sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym kataru siennego) oraz całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa, natomiast trzeci produkt leczniczy Flixonase Nasule jest wskazany do leczenia polipów nosa i związanej z nimi obturacji przewodów nosowych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. ChPL Flixonase i Fanipos nie mają dolnego ograniczenia wieku, w którym mogą być stosowane. Jest w nich zawarta jedynie informacja, że nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Opis wnioskowanego świadczenia

Furoinian mometazonu (MOM) jest glikokortykosteroidem wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne po podaniu w dawkach, które nie mają działania ogólnoustrojowego. Jego działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne polega na hamowaniu uwalniania mediatorów reakcji alergicznych. U pacjentów z alergią furoinian mometazonu znacząco hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów. Jest również silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów i cytokin Th2, IL-4, IL-5 przez ludzkie komórki T CD4+.

Wnioskowane wskazanie dla mometazonu pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz leczenie polipów nosa u dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.

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.

Ocenę kliniczną furoinianu mometazonu przeprowadzono względem flutykazonu (FLU) oraz budezonidu (BUD). Do analizy klinicznej włączono wskazane poniżej badania.

a) Populacja pacjentów z nieżytem nosa:

- całorocznym alergicznym (CANN): w ramach porównania bezpośredniego
 - MOM vs FLU- - 4 randomizowane badania kliniczne (RCT) (Mandl 1997, Gupta 2004, NCT00783224 – populacja pacjentów >12 r.ż; Mak 2013. – populacja dzieci 6 - 12 r.ż)

Liczba włączonych pacjentów w badaniach wynosiła od 75 do 550 osób, zaś okres obserwacji wynosił od 2 do 13 tygodni. Badania oceniono na 2-5/5 punktów w skali Jadad.

- MOM vs. BUD – 2 RCT (Naclerio 2003, Bende 2002, populacja pacjentów dorosłych).

Liczba włączonych pacjentów w badaniach wynosiła 20 i 438 osób, zaś okres obserwacji wynosił 14 i 4 tygodnie. Badania oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad.

- sezonowym alergicznym (SANN): w ramach porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo)

- MOM vs PLC – 10 RCT

Liczebność badanych grup wynosiła od 17 do 705 osób, zaś okres obserwacji wynosił od 14 dni do 4 tygodni. Badania oceniono na 2-5/5 punktów w skali Jadad

- FLU vs PLC – 17 RCT

Liczebność badanych grup wynosiła od 97 do 772 osób, zaś okres obserwacji w badaniach wynosił od 2 do 8 tygodni. Badania oceniono na 2-5/5 punktów w skali Jadad

- BUD vs PLC – 10 RCT

Liczebność badanych grup wynosiła od 29 do 405 osób, zaś kres obserwacji w badaniach wynosił od 3 do 4 tygodni. Badania oceniono na 3-4/5 punktów w skali Jadad

- całorocznym niealergicznym (CANN): w ramach porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo) (populacja pacjentów dorosłych)

- MOM vs PLC – 1 RCT

Liczebność badanej grupy wynosiła 329 osób, zaś kres obserwacji 6 tygodni. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad.

- FLU vs PLC – 2 RCT

Liczebność próby w tych badaniach wynosiła odpowiednio 65 i 280 osób, zaś okres obserwacji wynosił odpowiednio 8 i 12 tygodni. Badania zostały ocenione na 2-3/5 punktów w skali Jadad.

- BUD vs PLC – 1 RCT

Liczebność badanej grupy wynosiła 99 osób, a okres obserwacji 4 tygodnie. Badanie zostało ocenione na 4/5 punktów w skali Jadad.

- b) Populacja pacjentów z polipami nosa: porównanie pośrednie przez wspólny komparator (placebo) (populacja pacjentów dorosłych):

- MOM vs PLC – 3 RCT

Liczebność badanych grupy wynosiła 310–345 osób. Okres obserwacji w każdym badaniu wynosił 4 miesiące. Badania oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad.

- FLU vs PLC – 2 RCT

Liczebność prób wynosiła odpowiednio 208 i 143 osoby. Okres obserwacji w obydwu badaniach wynosił 3 miesiące. Badania oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad.

- BUD (w postaci kropli) vs PLC – 3 RCT

Liczebność badanych grup wynosiła od 19 do 189 osób. Okres obserwacji wynosił od 8 tyg. do 4 miesięcy. Badania oceniono na 3-4/5 punktów w skali Jadad.

Skuteczność

Populacja dzieci (6 -12 r.ż.) z całorocznym alergicznym nieżytem nosa (MOM vs. FLU)

W badaniu Mak 2013 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- Zmianę nasilenia wycieku z nosa o 2,17 punktu w 4 stopniowej skali w grupie MOM i 0,58 punktu w grupie FLU (MD – ang. mean difference, różnica średnich (95% CI) = -2,75 (-4,70; -0,80), $p < 0,05$);
- Poprawa oceny jakości życia uzależnionej od wycieku z nosa o 1,79 punktu w oparciu o kwestionariusz PRQLQ w grupie MOM i 0,95 punktu w grupie FLU (ang. Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, zgodnie z kwestionariuszem im wyższa liczba punktów tym gorsza jakość życia) (MD (95% CI) = -0,84(-1,56; -0,12), $p < 0,05$);
- Poprawa wyników oceny jakości życia uzależnionej od zatkanego nosa o 2,79 punktu w oparciu o kwestionariusz PRQLQ w grupie MOM 1,91 punktu w grupie FLU (ang. Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) (MD (95% CI) = -0,88 (-1,69; -0,07), $p < 0,05$).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między MOM a FLU dla następujących punktów końcowych:

- Oceny poszczególnych objawów nosowych: zatłaczony nos, świąd nosa, kichanie;
- Oceny poszczególnych objawów pozanosisowych: świąd w gardle, świąd oczu, łzawienie oczu, zaczerwienienie oczu.

Populacja pacjentów >12 r.ż. z całorocznym nieżytem nosa (MOM vs. FLU)

W badaniu Gupta 2004 odnotowano różnicę istotną statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie zmniejszenia ogólnego wskaźnika objawów nosowych (w ocenie pacjenta) w 8 tygodniu badania o 0,180 punktu (MD=-0,180 (-0,34; -0,02), $p < 0,05$) (Wszystkie objawy oceniane były w 4-punktowej skali: 0 – brak objawów, 1 – łagodne nasilenie objawów, 2 – umiarkowane nasilenie objawów, 3 – objawy o ciężkim nasileniu)

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między MOM a FLU dla następujących punktów końcowych (badania Mandl 1997, Gupta 2004, NCT00783224):

- Ogólny wskaźnik objawów nosowych w ocenie pacjenta w 2 i 4 tygodniu badania;
- Ocena skuteczności leczenia dokonana przez pacjenta;
- Konieczności zastosowania leczenia doraźnego;
- Wycofania pacjentów z badania związane z brakiem skuteczności leczenia.

Populacja pacjentów dorosłych z całorocznym nieżytem nosa (MOM vs. BUD)

W badaniu Bende 2002 raportowano różnice istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zwiększenie nosowego szczytowego przepływu wdechowego rano o 24 l/min w grupie BUD i 16,1 l/min w grupie MOM (dla BUD w dawce 256µg/dzień) (MD (95% CI) = -7,90 (-14,45; -1,35), $p < 0,05$);

- zwiększenie nosowego szczytowego przepływu wdechowego wieczorem o 25,5 l/min w grupie BUD i 18,1 l/min w grupie MOM (dla BUD w dawce 256 µg/dzień) (MD (95% CI) = -7,40 (-13,95; -0,85), $p < 0,05$).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między MOM a BUD dla następujących punktów końcowych:

- Nosowy szczytowy przepływ wdechowy [l/min] rano i wieczorem dla BUD
- Ogólnego wskaźnika objawów nosowych;
- Braku skuteczności leczenia.

Populacja pacjentów ≤ 18 r. z sezonowym alergicznym nieżytem nosa (porównanie pośrednie)

MOM vs. FLU

Przeprowadzona metaanaliza 4 badań wykazała, że podanie MOM w porównaniu do FLU wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie (RR-ang. relative risk, ryzyko względne (95% CI) = 0,41 (0,27; 0,62)).

MOM vs. BUD

Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w ocenie odpowiedzi na leczenie w grupie MOM vs BUD.

Populacja pacjentów ≥ 12 r.ż. (i dorosłych) z sezonowym alergicznym nieżytem nosa (porównanie pośrednie MOM vs. FLU i MOM vs. BUD)

Nie uzyskano wyników świadczących o istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w ocenie wycofania z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia (lub braku skuteczności leczenia).

Populacja pacjentów ≥ 18 r.ż. z sezonowym alergicznym nieżytem nosa (porównanie pośrednie MOM vs. FLU)

Wykazano istotne statystycznie większe ryzyko wycofania pacjentów z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia/braku skuteczności leczenia w ramieniu MOM względem FLU (RR (95% CI) = 9,37 (1,11; 79,27)).

Nie wykazano istotności statystycznej różnicy w ocenie konieczności zastosowania leczenia „ratunkowego” między ocenianymi interwencjami (MOM vs FLU) definiowanego, jako odsetek pacjentów, którzy w trakcie trwania badania zastosowali dodatkowe leki z powodu bardzo dużego nasilenia objawów.

Populacja pacjentów dorosłych z polipami nosa (porównanie pośrednie MOM vs. FLU)

Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic między stosowaniem mometazonu i flutykazonu w żadnym z ocenianych punktów końcowych w zakresie skuteczności leczenia.

Bezpieczeństwo

W zakresie profilu bezpieczeństwa zarówno dla porównania MOM vs FLU, jak i MOM vs BUD w analizowanych populacjach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie analizowanych punktów końcowych. Oceniane punkty końcowe dotyczyły m.in. poszczególnych działań niepożądanych (krwawienia z nosa, bólu głowy, zapalenie gardła, kataru, pieczenia nosa, infekcji wirusowych, podrażnienia nosa, kichania, pogorszenia nasilenia kataru w wyniku leczenia, senności, łzawienia, kaszlu, wodnistego wycieku z nosa, zawrotów głowy, wysypki, infekcji górnych dróg oddechowych) oraz pacjentów, którzy wycofali się z badania.

W badaniu Mak 2013 nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa MOM vs FLU w populacji pediatrycznej (6 - 12 r. ż) z całorocznym nieżytem nosa.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Metmin podczas stosowania leku dochodzi do bardzo częstego ($\geq 1/10$) występowania krwawienia z nosa (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa). Do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Metmin należą: zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych (notowane niezbyt często przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa), ból głowy, krwawienie z nosa, odczucie pieczenia nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, owrzodzenie błony śluzowej nosa, podrażnienie gardła (notowane przy dawkowaniu dwa razy na dobę w leczeniu polipów nosa).

Informacje z ChPL Metmin wskazują, że u dzieci częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych w badaniach klinicznych była porównywalna do placebo, np. krwawienie z nosa (6%), bóle głowy (3%), podrażnienie błony śluzowej nosa (2%) i kichanie (2%).

Odnaleziono także przegląd Pediatric Postmarket Adverse Event Review z 2012 roku, dotyczący działań niepożądanych w populacji pediatrycznej, które odnotowano po wprowadzeniu do obrotu leku Nasonex (ta sama substancja czynna).

We wspomnianym przeglądzie przeanalizowano 89 przypadków dzieci i odnotowano 2 zgony, które związane były z równoczesnym stosowaniem innych leków oraz przebiegiem chorób współistniejących. Wśród najczęściej raportowanych działań niepożądanych były działania związane z: układem oddechowym (11 przypadków), reakcje nadwrażliwości (10 przypadków), zaburzenia widzenia (11 przypadków), zaburzenia ruchu (3 przypadki) oraz infekcje (2 przypadki).

Wśród ciężkich działań niepożądanych wymieniono: działania niepożądane związane z centralnym układem nerwowym (27 przypadków, w tym: zdarzenia neuropsychiatryczne N=12; napady N=9; ogólne zaburzenia ze strony centralnego układu nerwowego N=7); zaburzenia metaboliczne (3 przypadki); zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego i nerek (3 przypadki) i inne poważne zdarzenia jednorazowe (3 przypadki).

Ograniczenia analizy klinicznej

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Nie odnaleziono badań przeprowadzonych na populacji chorych od 3 roku życia zarówno w alergicznym, jak i niealergicznym nieżyty nosa (zgodnie z wnioskiem mometazon może być stosowany w populacji dzieci od 3 roku życia w leczeniu objawowego sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa). Jedynie badanie Mak 2013 zostało przeprowadzone w populacji dzieci w wieku 6 – 12 lat z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa dla porównania MOM vs. FLU. Jednakże w badaniu tym nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania MOM vs FLU.
- Przeprowadzone porównanie bezpośrednie MOM vs. BUD w przypadku leczenia objawów całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa dotyczyło tylko populacji pacjentów dorosłych.
- Dla wskazania całoroczne niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego furoinianu mometazonu z wybranymi komparatorami, przeprowadzono porównanie polegające na przedstawieniu odrębnych wyników badań klinicznych porównujących analizowane substancje z placebo. Ponadto nie przeprowadzono porównania pośredniego dla MOM vs BUD w populacji osób dorosłych z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, z uwagi na brak wspólnych punktów końcowych, brak wartości liczbowych przy ocenie efektywności klinicznej leków, lub z uwagi na różnice w definicjach punktów końcowych. Nie przeprowadzono także porównania pośredniego MOM vs. BUD w zakresie skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z polipami nosa ze względu na liczne różnice między

odnalezionymi badaniami i/lub brak wartości liczbowych dla punktów końcowych w publikacjach źródłowych.

- Włączone do analizy badania charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji (max. 4 miesiące), co uniemożliwia wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w długim okresie czasu. Natomiast wnioskuje się o refundację przewlekłego stosowania Metminu w leczeniu całorocznego nieżyty nosa.
- Badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego z wybranymi komparatorami różniły się w zakresie długości okresów obserwacji oraz schematu leczenia współistniejącego za pomocą innych leków przeciwalergicznych i leczenia „ratunkowego”, co może wpływać na wyniki analizy.

Na niepewność oszacowań ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem MOM vs. FLU i MOM vs. BUD we wskazaniach sezonowy alergiczny nieżyt nosa oraz polipy nosa została przeprowadzona w porównaniu pośrednim przez placebo. Przy wyciąganiu wniosków na tej podstawie należy mieć na uwadze ograniczenia, jakie wiążą się z tym sposobem porównania.
- Kryterium włączania pacjentów do badania Mandl 1997 określało, że włączeniu podlegają jedynie pacjenci z całorocznym ANN. Jednak do badania włączeni zostali także pacjenci z sezonowym ANN. Mając na uwadze wytyczne dotyczące leczenia, które nie różnicują sposobu leczenia w obydwu populacjach można przypuszczać, że wskazane ograniczenie nie wpływa istotnie na wnioskowanie.
- Badanie Naclerio 2003 zostało przeprowadzone na małej grupie pacjentów (20 osób).
- Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił wyniki badania Mandl 1997 jedynie dla 1 punktu końcowego, tj. wycofania się pacjenta z udziału w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, pozostałe wyniki indywidualnych objawów nosowych zostały przedstawione skrótowo ze względu na brak szczegółowych danych. Nie przedstawiono danych dotyczących konieczności zastosowania leczenia ratunkowego.
- Autorzy badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (we wskazaniu SANN) różnie definiują punkt końcowy odpowiedź na leczenie. W badaniu porównującym MOM z placebo, punkt ten zdefiniowany został jako odsetek pacjentów, u których obserwowano całkowite, znaczne lub umiarkowane ustąpienie objawów, zaś w badaniach porównujących FLU vs PLC jako odsetek pacjentów, u których obserwowano tylko znaczącą poprawę. Zaś w badaniach porównujących BUD vs PLC, jako odsetek pacjentów, u których obserwowano całkowitą lub znaczną poprawę. Należy przy tym zauważyć, że różnice w definiowaniu punktu końcowego mogły wpłynąć przede wszystkim na zawyżenie efektu w ramieniu mometazonu względem flutykazonu.
- W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego dla punktu końcowego wycofanie z udziału w badaniu (porównanie pośrednie w populacji osób dorosłych ze wskazaniem SANN) otrzymano szerokie przedziały ufności. Wynik ten oznacza możliwość dużych odchyłeń wartości z próby od wartości z populacji, a tym samym małą precyzję otrzymanych wyników.
- W 2 badaniach (Mandl 1997; Gupta 2004) bezpośrednio porównujących mometazon z flutykazonem (CANN), pacjentom z nasilającymi się objawami ze strony nosa podawano leczenie dodatkowe w postaci leków przeciwhistaminowych (loratydyna). W badaniu Mandl 1997 wskaźnik stosowania leczenia ratunkowego wyniósł 54% w ramieniu MOM i 57% w grupie FLU. Autorzy badania Gupta 2004 wspominają, że nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie profilu bezpieczeństwa w grupie chorych przyjmujących leczenie przeciwhistaminowe vs glikokortykosteroidy. Nie wykazano także wartości dodanej

w przypadku przyjmowania leczenia skojarzonego z lekami przeciwhistaminowymi + GKS. Należy mieć jednak na uwadze, że przyjmowanie leków przeciwhistaminowych w grupach pacjentów leczonych GKS może niwelować różnice w ocenie objawów nosowych między grupami i trudno wnioskować o wpływie badanych interwencji na te objawy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme).

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 125 955 zł (3 x 41 985 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.

Ocenę opłacalności mometazonu względem flutykazonu i budezonidu przeprowadzono z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów (CMA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Horyzont czasowy przyjęto w zależności od wskazania:

- Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa: [REDACTED]
- Całoroczne zapalenie błony śluzowej nosa: [REDACTED]
- Leczenie polipów nosa: [REDACTED].

Porównanie MOM vs. FLU

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie preparatu Metmin w miejsce flutykazonu wiąże się z takimi samymi kosztami w każdym ze wskazań z perspektywy NFZ (w przypadku całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa Metmin okazał się tańszy o 0,01 zł vs FLU) oraz wyższymi kosztami z perspektywy wspólnej we wszystkich analizowanych wskazaniach. (o 2,53 zł w SANN, o 10,86 zł w CNN i o 20,82 zł, w polipach nosa).

Porównanie MOM vs. BUD

Według oszacowań wnioskodawcy, Metmin jest technologią droższą od budezonidu w każdym ze wskazań, niezależnie od przyjętej perspektywy.

Z perspektywy NFZ mometazon jest droższy o 10,97zł w SANN, 47,19zł w CNN i 47,16zł w polipach nosa. Z perspektywy wspólnej natomiast wnioskowana technologia jest droższa o 26,79 zł w SANN, 115,20zł w CNN i 115,15zł w polipach nosa.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że przyjęcie górnej granicy dla horyzontu czasowego z perspektywy NFZ wpływa na wnioskowanie (dotyczy wyłącznie wskazania: sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa; różnica w kosztach całkowitych pomiędzy MOM a FLU równa -0,01 zł). W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, zmiana wnioskowania nastąpiła w przypadku przyjęcia założeń odnośnie:

- dawkowania – technologia wnioskowana dotychczas droższa stała się technologią tańszą z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej w przypadku sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i polipów nosa,
- uwzględnienia wszystkich postaci flutykazonu - zmiana wnioskowania w odniesieniu do flutykazonu z perspektywy płatnika publicznego (różnica w kosztach całkowitych pomiędzy MOM a FLU równa -0,01 zł) - dotyczy polipów nosa.

Ograniczenia:

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Wnioskodawca przyjął, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Metmin, finansowany będzie on przy poziomie odpłatności 50%, co jest niezgodne z zapisami ustawy o refundacji, zgodnie z którą przy terapii powyżej 30 dni poziom odpłatności powinien wynosić 30%. Przyjęcie odpłatności na poziomie 30% dla Metminu przy zachowaniu odpłatności 50% dla leków zawierających flutykazon zmieniłoby wnioskowanie we wszystkich wskazaniach z wyjątkiem leczenia polipów nosa. Zmiana odpłatności wszystkich produktów w grupie limitowej 196.0 Kortykosteroidy do stosowania do nosa nie wpłynęłaby z kolei na wnioski analizy.
- W analizach przyjęto koszty leków zgodne z nieaktualnym już Obwieszczenia MZ z dn. 23 grudnia 2015 r. W aktualnym Obwieszczeniu MZ (z dn. 25 kwietnia 2016 r.), zmniejszyła się jedynie urzędowa cena zbytu netto flutykazonu w postaci aerosolu do nosa o 0,03 zł względem Obwieszczenia MZ z dn. 23 grudnia 2015 r. Zmiana ta nie wpływa na wnioskowanie na temat opłacalności ocenianej technologii.

Obliczenia własne Agencji

W związku z przyjęciem w oszacowaniach nieprawidłowego poziomu odpłatności (tj. 50% zamiast 30% zarówno dla technologii ocenianej, jak i komparatorów) przeprowadzono obliczenia własne. Przyjęto, że:

- MOM jest dostępny za odpłatnością 30%, a odpłatność BUD i FLU pozostaje bez zmian, tj. 50%,
- MOM jak i porównywane technologie medyczne dostępne są za odpłatnością 30%.

Przyjęcie odpłatności na poziomie 30% dla Metminu przy zachowaniu odpłatności 50% dla leków zawierających flutykazon zmieniłoby wnioskowanie we wszystkich trzech wskazaniach (całoroczny nieżyt nosa, sezonowy nieżyt nosa i polipy nosa), tj. technologia wnioskowana stałaby się technologią droższą odpowiednio o 8,29 zł, 35,66 zł, , 35,66 zł w porównaniu z FLU. Względem BUD wnioskowanie nie uległoby zmianie, jednak różnica w kosztach stałaby się prawie dwukrotnie wyższa względem analizy podstawowej.

Zmiana odpłatności na 30% wszystkich produktów w grupie limitowej 196.0 Kortykosteroidy do stosowania do nosa nie wpłynęłaby z kolei na wnioski analizy, jednak podobnie jak w pierwszym wariantcie w porównaniu z budezonidem różnica kosztów byłaby wyższa.

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. 2015 poz. 345)

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 wykazała wyższości produktu leczniczego Metmin nad obecnie refundowanymi produktami leczniczymi, w opinii Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z wykonanymi oszacowaniami przy przyjęciu założenia o średniej dobowej dawce leku wynoszącej 200 mcg niezależnie od populacji i wskazania cena zbytu netto za opakowanie leku Metmin nie powinna przekraczać kwoty 6,44 PLN. Oszacowania wykonano względem najtańszego komparatora w grupie limitowej 196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa.

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.

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii mometazonem we wnioskowanych wskazaniach dokonano w 3-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Populację docelową łącznie oszacowano na 135 465 osób w pierwszym roku finansowania, 297 426 osób w drugim roku finansowania i 548 994 osób w trzecim roku finansowania.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Metmin w wariantcie prawdopodobnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 5,9 mln zł w pierwszym roku, ok. 12,9 mln zł w drugim roku finansowania oraz 23,9 mln w trzecim roku finansowania. Natomiast z perspektywy pacjentów refundacja leku Metmin wiązałaby się z oszczędnościami wielkości 7,5 mln – 30,5 mln zł w kolejnych latach refundacji.

Koszty inkrementalne oszacowane w wariantcie minimalnym są niższe od wyników wariantu podstawowego o 4,7 mln – 18,7 mln zł w poszczególnych latach analizy, natomiast w wariantcie maksymalnym są one większe o 2,5 mln – 10,2 mln zł. Zarazem oszczędności oszacowane z perspektywy pacjentów w wariantcie minimalnym są mniejsze niż wynikające z wariantu podstawowego, natomiast w wariantcie maksymalnym są one większe niż w wariantcie podstawowym.

Ograniczenia analizy wpływu na budżet

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Wątpliwość budzi zaproponowana przez wnioskodawcę wysokość odpłatności za lek Metmin w przypadku wprowadzenia go na listę leków refundowanych. Zakwalifikowanie go do poziomu odpłatności wynoszącego 50% w opinii Agencji nie jest możliwe.
- Prognozy przyszłej sprzedaży refundowanych preparatów budezonidu i flutykazonu zostały przeprowadzone prawidłowo, jednak rzeczywista sprzedaż tych preparatów w okresie wrzesień 2015 r. – luty 2016 r. (zgodnie z danymi DGL NFZ opublikowanymi po dacie złożenia wniosku) znacząco odbiegała od prognozowanej.
- Wnioskodawca założył, iż osiągnięcie docelowego przejęcia rynku nierefundowanych preparatów mometazonu w scenariuszu „nowym” będzie odbywać się stopniowo, a tempo przejęcia będzie proporcjonalne do tempa obserwowanego w rynku preparatów refundowanych. Założenie to nie wydaje się realistyczne i nie zostało przez wnioskodawcę uzasadnione.
- W modelu nie uwzględniono prawdopodobnego wprowadzenia do refundacji tańszych odpowiedników preparatu Metmin po objęciu go refundacją. W związku z tym ograniczeniem wnioskodawca w analizie wrażliwości testuje brak przejęcia przez Metmin rynku innych preparatów mometazonu, jednak taki scenariusz nie odzwierciedla sytuacji wprowadzenia do refundacji tańszych odpowiedników, ponieważ ich finansowanie także wiązałoby się ze znacznymi kosztami dla NFZ, które w wariancie analizy wrażliwości zostały pominięte.
- W analizach przyjęto koszty leków zgodne z nieaktualnym już Obwieszczeniem MZ z dn. 23 grudnia 2015 r. W aktualnym Obwieszczeniu MZ (z dn. 25 kwietnia 2016 r.), zmniejszyła się jedynie urzędowa cena zbytu netto flutykazonu w postaci aerosolu do nosa o 0,03 zł względem Obwieszczenia MZ z dn. 23 grudnia 2015 r. Zmiana ta nie wpływa na wnioskowanie na zmiany wydatków NFZ.

Obliczenia własne Agencji

W związku z przedstawionymi ograniczeniami dokonano obliczeń własnych, które uwzględniają:

- aktualne dane sprzedażowe (do lutego 2016 r.)
Wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane przy wykorzystaniu aktualnych danych sprzedażowych NFZ są zbliżone do wyników analizy wnioskodawcy (maksymalna różnica dotyczy obniżenia kosztów inkrementalnych w 2. roku o 22,3 tys. zł). Jest tak pomimo znacznych różnic w prognozowanej sprzedaży preparatów refundowanych w stosunku do obliczeń wnioskodawcy (sprzedaż o ok. 24% niższa w 2. roku analizy), co wynika z faktu, iż największy udział w kosztach inkrementalnych ma przejęcie rynku mometazonu nierefundowanego.
- docelowe przejęcie rynku leków nierefundowanych w 1. roku i odpłatności 30%
Uzyskane wyniki wskazują na znacznie wyższe koszty inkrementalne w 1. i 2. roku (odpowiednio o ok. 18,4 mln i 14,2 mln zł) przy uwzględnieniu powyższego założenia.
- odpłatność na poziomie 30% za lek Metmin
Koszty inkrementalne oszacowane przy uwzględnieniu odpłatności 30% przewyższają koszty oszacowane w wariancie maksymalnym analizy wnioskodawcy o ok. 200 tys. – 1,1 mln zł rocznie.
- koszty jednostkowe (koszty za opakowanie oraz za DDD substancji czynnej leku Metmin oraz refundowanych preparatów budezonidu i flutykazonu z perspektywy NFZ i pacjenta.)

Koszty jednostkowe refundowanego mometazonu z perspektywy pacjenta przy odpłatności 50% są ponad [] wyższe od kosztów budezonidu, o [] wyższe od kosztów flutykazonu w aerozolu i o [] wyższe od kosztów flutykazonu w postaci kropli. Natomiast w przypadku odpłatności za Metmin na poziomie 30% koszty te byłyby niższe od kosztów flutykazonu w aerozolu ([]) i flutykazonu w postaci kropli ([]) a pozostawałyby wyższe od kosztów budezonidu ([])

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania, które mają na celu wygenerowanie oszczędności:

- Rozwiązanie 1 - objęcie refundacją produktów biopodobnych cetuksymabu, palwizumabu i etanerceptu (substancje zawarte w obecnie refundowanych preparatach Erbitux, Synagis i Enbrel) w związku z wygaśnięciem ich okresu ochrony patentowej, co wiązać się będzie z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leków oryginalnych na poziomie co najmniej 25%.
- Rozwiązanie 2 - objęcie refundacją pierwszego odpowiednika tetrabenazyny oraz pregabaliny.

Przyjęto 3-letni horyzont czasowy analizy. W przypadku obu rozwiązań założono stałe w czasie zużycie analizowanych substancji, tożsamy z ich zużyciem w 2014 r. (określonym na podstawie komunikatu DGL NFZ) i redukcję wydatków na poziomie 25%.

Szacowana wielkość uwolnionych środków przekracza wartość inkrementalną wydatków oszacowanych przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w wariantach maksymalnych w każdym roku analizy (odpowiednio o 26,4 mln zł, 16,4 mln zł, 601,8 tys. zł).

Ograniczenia analizy racjonalizacyjnej:

- Uwzględniono błędne dane dotyczące sprzedaży leków w programach lekowych i chemioterapii w 2014 r. z komunikatu NFZ z 26 marca 2015 r. Tymczasem 17 kwietnia 2015 r. NFZ opublikował korektę danych za 2014 r., w której wartość świadczeń dla analizowanych produktów leczniczych uległa obniżeniu.
- Wnioskodawca w obliczeniach zakłada, iż marża w 2014 r. wynosiła 7%, i dokonuje korekty przyszłej kwoty refundacji. Należy zwrócić uwagę, że w 2014 r. obowiązywała marża identyczna z obecną, tj. 5%, a zatem stosowanie opisanego zabiegu jest niezasadne.

Obliczenia własne Agencji

Po przeprowadzeniu obliczeń własnych Agencji uwzględniających zidentyfikowane ograniczenia szacowane oszczędności wynikające z przyjęcia rozwiązań proponowanych przez wnioskodawcę są niższe niż przedstawione w analizie racjonalizacyjnej o ok. 2,5 mln zł w każdym roku i nie wystarczyłyby na pokrycie kosztów inkrementalnych związanych z refundacją wnioskowanej technologii oszacowanych w 3. roku w wariancie maksymalnym analizy wpływu na budżet ani w wariancie podstawowym przy uwzględnieniu odpłatności leku Metmin na poziomie 30%.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nieżyt nosa

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, odnoszących się do terapii nieżytów nosa, przygotowanych przez różne organizacje i panele eksperckie: z 2015 r.: American Academy of Otolaryngology (AAO), z 2012 r.: Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRP), z 2008 r.: The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and The American College of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI/ACAAI), British Society of Allergology and Clinical Immunology (BSACI), Allergic Rhinitis Impact on Asthma (ARIA) oraz z 2006 r.: International Primary Care Respiratory Group (IPCRG).

Cztery z sześciu odnalezionych rekomendacji dotyczą alergicznego nieżytu nosa zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci.

Prawie wszystkie wytyczne, oprócz BSACI 2008, wskazują, że jednym ze sposobów zmniejszenia objawów alergicznego nieżytu nosa, jest unikanie kontaktu z alergenem.

Wszystkie wytyczne wskazują farmakoterapię, jako sposób na zwalczanie objawów alergicznego nieżytu nosa i zalecają zarówno monoterapię, jak i politerapię – w zależności od rodzaju, nasilenia objawów oraz skuteczności kolejnych etapów leczenia.

Przykładowymi lekami stosowanymi w farmakoterapii alergicznego nieżytu nosa, zalecanymi do stosowania w odnalezionych wytycznych są:

- doustne leki przeciwhistaminowe II. generacji (AAO 2015, KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- donosowe leki przeciwhistaminowe (AAO 2015, KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, IPCRG 2006),
- donosowe glikokortykosteroidy (AAO 2015, KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- doustne glikokortykosteroidy (ARIA 2008, KLRP 2012, BSACI 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- antagoniści receptorów leukotrienowych (AAO 2015, KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa (KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- kromony (KLRP 2012, ARIA 2008, AAAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006),
- ipratropium (ARIA 2008, BSACI 2008, IPCRG 2006),
- leki przeciwhistaminowe podawane do oczu (ARIA 2008,), a także
- roztwór soli stosowany donosowo (KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, IPCRG 2006).

W rekomendacjach ogólnościatowych donosowy mometazon jest wymieniany jako terapia dostępna dla dzieci ≥ 2 lat. Natomiast brytyjskie rekomendacje wymieniają glikokortykosteroidy donosowe

dopuszczone do obrotu na terenie Wielkiej Brytanii w zależności od wieku, w jakim może zostać rozpoczęte ich stosowanie (> 4 r.ż. propionian flutykazonu; > 5 r.ż. flunizolid, izonikotynian dekometazonu z chlorowodorkiem tramazoliny; > 6 r.ż. furoinian mometazonu, acetonid triamcynolonu, dipropionian beklometazonu; >12 r.ż. budezonid, betametazon).

Cztery spośród wyżej wymienionych rekomendacji AAAAI/ACAAI 2008, ARIA 2008, BSACI 2008, IPCRG 2006, dotyczą również niealergicznego nieżytu nosa. Wytyczne ARIA 2008 oraz IPCRG 2006 jako najskuteczniejszą formę terapii wymieniają przede wszystkim terapię glikokortykosteroidami.

Dodatkowo, według „Polskich standardów leczenia nieżytów nosa (PoSLenn) Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego” z 2013 r. opisanych w publikacji Krzych-Fałta 2015 wskazuje się na konieczność zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego w zależności od typu alergicznego nieżytu nosa (okresowy, łagodny, przewlekły, umiarkowany, ciężki), wieku i chorób współistniejących. W przypadku dolegliwości o charakterze łagodnym i umiarkowanym wskazuje się stosowanie donosowych blokerów H1 i/lub leków obkurczających naczynia błony śluzowej nosa lub leków przeciwleukotrienowych z koniecznością kontroli po 2–4 tygodniach w grupie pacjentów z ANN o charakterze przewlekłym. Przewlekły ANN o ciężkim przebiegu wymaga stosowania zaleceń według algorytmu postępowania krok po kroku: donosowe GKS, blokery H1 lub leki przeciwleukotrienowe z kontrolą stanu zdrowia pacjenta po 2–4 tygodniach terapii. W przypadku poprawy wskazana jest terapia trwająca ponad miesiąc.

Polipy nosa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące terapii polipów nosa: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012, BSACI 2007, Academy of Allergology and Clinical Immunology 2005. Wszystkie rekomendacje wskazują, iż terapią z wyboru w leczeniu polipów nosa są glikokortykosteroidy podawane donosowo. W razie braku skuteczności tej terapii do rozważenia pozostaje zabieg operacyjny.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne organizacji Haute Autorité de Santé z 2005, 2007 oraz 2012 roku, odnoszące się do ocenianej interwencji. Wszystkie rekomendacje są pozytywne. W rekomendacji z 2012 roku zmieniono kategorię dostępności leku z 35% do 30%.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Metmin nie jest obecnie refundowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych). Wnioskodawca nie przedstawił wprawdzie odrębnych danych dotyczących Chorwacji, jednakże zaznaczył, iż lek Metmin nie podlega refundacji w żadnym państwie członkowskim Unii Europejskiej ani w żadnym państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.04.2015. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.573.2016.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Metmin, mometasoni furoas, aerozol do nosa, 50 mikrogramów/dawkę, 1 butelka po 140 dawek we wskazaniach: leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych; leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych. po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 51/2016 z dnia 13 czerwca 2016 roku w sprawie oceny leku Metmin (furoinian mometazonu) kod EAN: 5909991141004, we wskazaniach: leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2016 z dnia 13 czerwca 2016 roku w sprawie oceny leku Metmin (furoinian mometazonu) kod EAN: 5909991141004, we wskazaniach: leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u osób dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz leczenie polipów nosa u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych
2. Raport nr OT.4350.6.2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Metmin (furoinian mometazonu) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”