



Rekomendacja nr 53/2020

z dnia 27 sierpnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Alutard SQ, wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), we wskazaniu: leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ-U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 1 fiol. 5 ml do leczenia podtrzymującego, kod EAN:05909990359523;
- Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ -U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 4 fiol. 5 ml do leczenia podstawowego, kod EAN: 05909990359516;

we wskazaniu: leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE) pod warunkiem obniżenia ceny co najmniej do poziomu dotychczasowej ceny preparatów.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Według wytycznych praktyki klinicznej, u pacjentów z potwierdzoną alergią na jad owadów, u których wystąpiła reakcja ogólnoustrojowa (systemowa) wywołana użądleniem pszczoły lub osy zaleca się stosowanie immunoterapii jadem owadów. Immunoterapie jadem owadów powinna być jednak wdrażana wyłącznie w przypadku potwierdzenia obecności IgE skierowanych przeciwko alergenom jadu.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wnioski z 4 badań klinicznych w zakresie skuteczności (Oude Elberink 2002, Oude Elberink 2009, Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986) i 3 badań w zakresie bezpieczeństwa (VISYT, Quercia 2001, Mosbech 1986). Wykazano poprawę jakości życia pacjentów, ocenianej przy użyciu specyficznego kwestionariusza – VQLQ u pacjentów stosujący immunoterapię jadem owadów w porównaniu do leczenia doraźnego z wykorzystaniem EpiPen. Próby prowokacyjne jadem owadów wykonane w okresie od 2 miesięcy do 3 lat od zakończenia immunoterapii nie wykazały



wystąpienia reakcji ogólnoustrojowej u wysokiego odsetka pacjentów ekspozowanych na jad - od 87,9% do 100% pacjentów odczulanych produktem Alutard SQ (Oude Elberink 2007, Mosbech 1986). Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Alutard SQ spowodowane były reakcjami immunologicznymi (miejscowymi i (lub) ogólnoustrojowymi) na alergen. Najcięższym działaniem niepożądanym, występującym u leczonych pacjentów był wstrząs anafilaktyczny. Ograniczeniem przedstawionych powyżej wniosków jest brak możliwości oceny skuteczności wnioskowanej interwencji w populacji chorych z alergią na jad pszczoły na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT). Ponadto liczebności populacji w badaniach były niewielkie, co może uniemożliwiać wykazanie różnic w częstości występowania reakcji systemowych zgodnie z wnioskami autorów jednego z badań.

Należy podkreślić, że chociaż oszacowania

Zaznaczenia wymaga również informacja wynikająca z opinii eksperckich - aktualna wycena procedur dot. immunoterapii nie jest adekwatna do ponoszonych kosztów. Istnieje podejrzenie, że aktualnie część kosztów przerzucona jest na świadczeniodawców, co przy wzroście kosztów produktów do odczulania może pogłębić deficyt środków finansowych w podmiotach leczniczych. Wnioskodawca nie zawarł jednak obliczeń z perspektywy świadczeniodawców. Natomiast ceny produktów Alutard SQ proponowane przez wnioskodawcę są wyższe niż dotychczasowe osiągnięte na rynku polskim. W ocenie Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji nie ma uzasadnienia dla takiego wzrostu cen względem dotychczasowych i konieczne jest znaczące pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka przez wnioskodawcę.

Przy wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej ważne jest równoległe przeprowadzenie zmian systemowych. Kluczowe będzie zapewnienie odpowiedniego poziomu finansowania świadczeń, szczególnie w leczeniu ambulatoryjnym, jak również dostosowanie procedur rozliczeniowych do relizacji w ramach AOS również fazy indukcji immunoterapii. Aktualnie istnieje tylko procedura ICD-9 odpowiednia do rozliczenia fazy wstępnej szybko podawanej (protokół rush albo ultrarush), natomiast taki protokół nie jest zgodny ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu Alutard. Ponadto eksperci wskazują na konieczność zapewnienia adekwatnego poziomu bezpieczeństwa pacjentom odczulającym w AOS poprzez ustanowienie ośrodków referencyjnych i ich właściwe wyposażenie w sprzęt i personel.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alutard SQ, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi w zależności od prezentacji:

- [redacted] dla Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ-U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 1 fiol. 5 ml do leczenia podtrzymującego, kod EAN:05909990359523;

- [redacted] dla Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawieszina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ -U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 4 fiol. 5 ml do leczenia podstawowego, kod EAN: 05909990359516.

Proponowaną odpłatnością jest ryczałt, a kategorią dostępności refundacyjnej - lek na receptę. Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej. [redacted]

Problem zdrowotny

Alergia na jady owadów jest opisywana jako nadwrażliwość na substancje zawarte w jadzie owada, która wywołuje objawy bardziej nasilone niż zwyczajna reakcja miejscowa. Objawy o najcięższym nasileniu po ukąszeniu w przypadku osób z alergią na jad stanowią:

- anafilaksja - ciężka, potencjalnie zagrażająca życiu, uogólniona lub ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości;
- wstrząs anafilaktyczny - ciężka, szybko rozwijająca się reakcja anafilaktyczna, w której występuje obniżenie ciśnienia tętniczego zagrażającego życiu.

Objawy pojawiają się najczęściej w ciągu od kilku sekund do kilku minut po kontakcie z czynnikiem wywołującym reakcję, ale niekiedy później (nawet do kilku godzin). Im szybciej rozwijają się objawy, tym większe jest ryzyko anafilaksji ciężkiej i zagrażającej życiu. Jeśli niezwłocznie nie zastosuje się właściwego leczenia, objawy, początkowo łagodne, mogą szybko rozwinąć się w objawy zagrażające życiu. Zmniejszenie oporu naczyniowego i zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych doprowadzają do wstrząsu.

U większości osób użądlnych przez owada błonkoskrzydłego dochodzi do miejscowej krótkotrwałej odpowiedzi zapalnej, a u części (do 40% populacji ogólnej i 30-60% pszczelarzy) rozwija się uczulenie, czyli pojawiają się swoiste przeciwciała IgE dla poszczególnych składników jadu. Jedynie u części uczulonych osób rozwijają się objawy alergiczne – miejscowe (u 5-15% populacji ogólnej, u 12-38% pszczelarzy) lub uogólnione. Reakcja uogólniona, w tym anafilaksja, w populacji ogólnej występuje rzadko (u 3-8,9% dorosłych), częściej u pszczelarzy (14-43%) i u chorych na niektóre postacie mastocytozy układowej. Wstrząs anafilaktyczny zakończony zgonem po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe stanowi ok. 20% zgonów w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego z jakiegokolwiek przyczyny. W Polsce z powodu użądlenia przez owada umiera rocznie do kilkunastu osób.

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologie alternatywne dla produktów Alutard SQ w analizowanym wskazaniu wnioskodawca wskazał:

- brak aktywnej terapii (placebo) / leczenie objawowe (urządzenia do samodzielnego podawania adrenaliny, leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy doustne);
- produkty lecznicze stosowanie w immunoterapii swoistej: Alutard SQ (preparat typu depot, wyciągi alergenowe absorbowane na tlenku glinu) i Pharmedgen (roztwory wodne wyciągów alergenowych).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w Polsce nie jest finansowany ze środków publicznych żaden produkt leczniczy zawierający wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły).

Natomiast na Obwieszczeniu MZ z dnia 27 lutego 2019 znajduje się produkt leczniczy Adrenalina WZF (roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/0,3 ml; 1 amp.-strz. po 1 ml; kod EAN: 05909991069711), finansowany we wskazaniu: „Leczenie doraźne w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych

(anafilaksji), wywołanych przez pokarmy, leki, ukąszenia i użądlenia owadów oraz inne alergeny, jak również w przypadku anafilaksji samoistnej” z odpłatnością 50%.

Podejście to jest zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz odpowiada aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce.

Opis wnioskowanego świadczenia

Docelowym miejscem działania farmakodynamicznego produktu Alutard SQ jest układ immunologiczny. Dąży się do zniesienia reakcji przeciwko alergenowi, którym pacjent jest leczony. Produkt ALUTARD SQ wywiera szereg różnych działań: powoduje zahamowanie dostarczenia limfocytów T i granulocytów kwasochłonnych do narządów docelowych, co prowadzi do wyraźnego przesunięcia od produkcji cytokin Th2 w kierunku produkcji cytokin Th1. Dodatkowo dochodzi do zwiększenia syntezy IL-10, co może prowadzić do braku reaktywności ze strony limfocytów T. Uwalnianie histaminy z granulocytów zasadochłonnych krwi obwodowej jest obniżone w wyniku zmniejszenia liczby granulocytów zasadochłonnych podlegających recyrkulacji.

Adsorpcja alergenu na wodorotlenku glinu skutkuje powolnym uwalnianiem produktu z miejsca wstrzyknięcia.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Alutard SQ jest zalecany w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE). Wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

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.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 randomizowanych badań dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Alutard SQ stosowanego u chorych z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych (osy lub pszczoły):

- 3 badania dot. skuteczności:
 - Oude Elberink 2002 – częściowo randomizowane (część pacjentów mogła sama wybrać leczenie) badanie kliniczne open-label porównujące Alutard SQ z brakiem terapii (pacjenci wyposażeni w EpiPen do samodzielnego podawania adrenaliny). Populację stanowili chorzy z alergią na jad osy. Włączono 148 chorych w wieku od 18 do 65 lat (w tym 74 pacjentów poddano randomizacji, a 74 samodzielnie wybrało leczenie). Ocena w skali Jadad 3 na 5 punktów możliwych do uzyskania.
 - Oude Elberink 2009 - częściowo randomizowane badanie kliniczne open-label porównujące Alutard SQ z brakiem terapii (pacjenci wyposażeni w EpiPen do samodzielnego podawania adrenaliny). Populację stanowili chorzy z alergią na jad osy. Włączono 55 chorych w wieku >18 lat (w tym 29 pacjentów poddano randomizacji, a 26 samodzielnie wybrało leczenie). Ocena w skali Jadad 3 na 5 punktów możliwych do uzyskania.

- Oude Elberink 2007 - randomizowane badanie kliniczne porównujące Alutard SQ z Purethal (produkt zawierający zmodyfikowany jad osy). Populację stanowili chorzy z alergią na jad osy. Włączono 66 pacjentów w wieku >18 lat. Ocena w skali Jadad 1 na 5 punktów możliwych do uzyskania.
- 2 badania dot. bezpieczeństwa:
 - VISYT - randomizowane badanie kliniczne open-label porównujące Alutard SQ z nieoczyszczonymi, komercyjnie dostępnymi produktami stosowanymi w immunoterapii jadem. Populację stanowili chorzy, u których wystąpiła co najmniej jedna reakcja systemowa w wyniku użądlenia owada (pszczołę lub osę). Włączono 94 chorych w wieku >18 lat, w tym 56 chorych z alergią na jad osy i 38 chorych z alergią na jad pszczoły. Ocena w skali Jadad 2 na 5 punktów możliwych do uzyskania.
 - Quercia 2001 - randomizowane badanie kliniczne porównujące Alutard SQ przyjmowany zgodnie z protokołem klasterowym (ang. cluster) z Pharmedgen przyjmowanym zgodnie z protokołem przyspieszonym (ang. rush) lub protokołem klasterowym (ang. cluster) (produkt zawierający alergeny jady pszczoły rozpuszczone w soli fizjologicznej zawierającej albuminę). Populację stanowili chorzy, z potwierdzoną alergią na jad pszczoły. Włączono 55 pacjentów w wieku >18 lat (w tym 15 w ramieniu Alutardu SQ, 20 w ramieniu Pharmedgen (cluster) i 20 w ramieniu Pharmedgen (rush)). Ocena w skali Jadad 1 na 5 punktów możliwych do uzyskania.
- 1 badanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa:
 - Mosbech 1986 - randomizowane badanie kliniczne porównujące Alutard SQ z Pharmedgen oraz Aquagen (wodny roztwór alergenów jadu osy w soli fizjologicznej z dodatkiem albuminy, pozbawiony związków niskącząsteczkowych). Populację stanowili chorzy, z potwierdzoną alergią na jad osy. Włączono 32 dorosłych pacjentów (w tym 12 w ramieniu Alutard SQ, 10 w ramieniu Pharmedgen i 10 w ramieniu Aquagen SQ). Ocena w skali Jadad 2 na 5 punktów możliwych do uzyskania.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w praktyce klinicznej wnioskodawca włączył 6 badań obserwacyjnych (pięć badań retrospektywnych: Gastaminza 2003, Gür Cetinkaya 2018, Lang Hawranek 2006, Saulite 2017, Strizke 2013 oraz jedno prospektywne: Wyss 1993).

Skuteczność kliniczna

W niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia i próby prowokacyjnej, jako naistotniejsze punkty końcowe w omawianym problemie zdrowotnym.

Jakość życia

Jakość życia oceniano w badaniach Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009. Wykorzystano kwestionariusz do oceny jakości życia u pacjentów z alergią na jad osy - VQLQ (ang. *Vespid Allergy Quality-of-Life Questionnaire*). Kwestionariusz składa się z 14 pytań, ocenianych w 7-punktowej skali, gdzie niższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Autorzy publikacji na podstawie różnych kwestionariuszy z 7-punktową skalą odpowiedzi ustalili minimalną istotną różnicę (MID, ang. *minimal important difference*). Przyjęto MID równy 0,5 i określono odsetki pacjentów z istotną poprawą (>0,5), brakiem poprawy (od -0,5 do 0,5) oraz istotnym obniżeniem (<-0,5) jakości życia. Na podstawie obliczonych odsetków oszacowano odsetek pacjentów leczonych immunoterapią jadem owadów (VIT, ang. *venom immunotherapy*) z lepszą zmianą jakości życia.

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma ramionami badań na korzyść produktu Alutard SQ względem EpiPen w zakresie jakości życia pacjentów:

- MD=1,51 [95%CI: 1,04; 1,98], p<0,0001 – w badaniu Oude Elberink 2002
- MD=1,25 [95%CI: 0,63; 1,87], p<0,001 - w badaniu Oude Elberink 2009.

W badaniu Oude Elberink 2002 odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do EpiPen wynosi 0,74, a odsetek pacjentów w grupie EpiPen z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do chorych leczonych VIT wynosił 0,02. Ogólny odsetek chorych, u których obserwowano korzyści z leczenia VIT wyniósł odpowiednio 0,72. Na tej podstawie oszacowano NNT (liczba chorych, którzy muszą być leczeni VIT, aby co najmniej u jednego chorego wystąpiła znaczna poprawa jakości życia) na 1,4.

W badaniu Oude Elberink 2009 odsetek pacjentów leczonych VIT z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do EpiPen wynosi 0,62, a odsetek pacjentów w grupie EpiPen z lepszą zmianą jakości życia w porównaniu do chorych leczonych VIT wynosił 0,03. Ogólny odsetek chorych, u których obserwowano korzyści z leczenia VIT wyniósł odpowiednio 0,59. Oszacowano również NNT na 1,7.

Próba prowokacyjna

W badaniach Oude Elberink 2007 i Mosbech 1986 przeprowadzono próby prowokacyjne (sting challenge). W badaniu Oude Elberink 2007 próbę prowokacyjną przeprowadzono u wszystkich chorych (łącznie 66, w tym 33 stosujących Alutard SQ) 2 miesiące po osiągnięciu dawki podtrzymującej, natomiast w badaniu Mosbech 1986 – u 19 chorych, w tym u 7 w grupie Alutard SQ) po 2,5-3 latach leczenia VIT.

W badaniu Oude Elberink 2007 wynik próby prowokacyjnej był negatywny u:

- 87,9% pacjentów leczonych produktem Alutard SQ
- 72,7% pacjentów leczonych produktem Purethal.

W grupie stosującej Alutard SQ u 4 chorych wystąpiły reakcje systemowe, z czego u 2 chorych o niższym stopniu ciężkości i u 2 o takim samym stopniu ciężkości, co reakcje systemowe po użądleniu owada przed rozpoczęciem leczenia. Natomiast, w grupie stosującej Purethal, reakcje systemowe wystąpiły u 8 chorych, w tym u 2 chorych cięższe (wyższy stopień ciężkości), u 6 o niższym stopniu ciężkości i u 1 chorego o takim samym, co reakcje systemowe po użądleniu owada przed rozpoczęciem leczenia.

W badaniu Mosbech 1986, u wszystkich pacjentów poddanych próbie prowokacyjnej (19/24) nie zaobserwowano ogólnoustrojowej reakcji, a miejscowe reakcje były umiarkowane.

Bezpieczeństwo

W badaniu Mosbech 1986 większość obserwowanych reakcji stanowiły reakcje miejscowe, a większość obrzęków powodowała tylko nie wielki dyskomfort u chorych.

W badaniu VISYT w grupie komparatora w porównaniu do grupy leczonej Alutard SQ zaobserwowany większy odsetek pacjentów z co najmniej jedną dużą reakcją miejscową (9% vs 26%), z co najmniej jedną reakcją systemową (2% vs 6%) i z co najmniej jedną dużą reakcją miejscową i reakcją systemową (11% vs 30%).

W badaniu Quercia 2001 odsetek pacjentów z co najmniej jedną reakcją systemową wyniósł 0%, 5% i 35% odpowiednio dla Alutard SQ, Pharmedon (cluster) i Pharmedon (rush), natomiast odsetek pacjentów z co najmniej jedną dużą reakcją miejscową wyniósł 7%, 20% i 20% odpowiednio dla każdego z ww. ramion.

Skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne

Gastaminza 2003

Reakcje systemowe wystąpiły u 6,7% chorych leczonych produktem Alutard SQ, z czego 96% reakcji zakwalifikowano jako reakcje łagodne. Większość reakcji systemowych (73,9%) wystąpiła w fazie indukcji.

Gür Centikaya 2018

łącznie podano 5 671 zastrzyków podczas leczenia VIT, a reakcje miejscowe, duże reakcje miejscowe i reakcje systemowe występowały odpowiednio w przypadku 1,60%, 0,14% i 0,17% zastrzyków.

U 52 chorych wystąpiły reakcje alergiczne. Znaczną część działań niepożądanych stanowiły reakcje miejscowe, które były obserwowane znacznie częściej w fazie indukcji niż w fazie podtrzymującej. Reakcje systemowe wystąpiły u 7 chorych (u 2 chorych stopnia I, u 2 stopnia II, u 2 stopnia III i u 1 stopnia IV). Trzy reakcje wystąpiły w fazie zwiększania dawki, a cztery w fazie podtrzymującej.

Reakcje wystąpiły u 24 (72,7%) chorych ponownie użądlnych, w tym u 19 chorych reakcje miejscowe, u 1 chorego duża reakcja miejscowa, a reakcje systemowe u 4 chorych.

Lang Hawranek 2006

U 14,1% (27/192) chorych użądlnych ponownie przez owada wystąpiły systemowe reakcje alergiczne. Spośród 312 użądleń, po 35 (11,2%) użądleniach wystąpiła systemowa reakcja alergiczna. W czasie trwania leczenia VIT reakcja systemowa wystąpiła w przypadku 26 (z 219; 11,9%) użądleń oraz w przypadku 9 (z 93; 9,7%) użądleń po zakończeniu leczenia VIT.

Spośród chorych użądlnych przez pszczołę reakcja systemowa wystąpiła u 16 chorych (z 141; 11,3%) użądlnych w trakcie leczenia VIT oraz u 7 chorych (z 62; 11,3%) użądlnych po zakończeniu leczenia. Natomiast, w grupie chorych użądlnych przez osę, reakcja systemowa wystąpiła u 12,8% (10/78) chorych użądlnych w trakcie leczenia VIT oraz u 6,5% (2/31) chorych użądlnych po zakończeniu leczenia.

Saulite 2017

Dwóch chorych stosujących immunoterapię jadem pszczoły poddanych próbie prowokacyjnej, tolerowało użądlenie bez wystąpienia reakcji systemowych lub dużych reakcji miejscowych.

Strizke 2013

Spośród 32 chorych stosujących jad pszczoły, 5 (15,6%) zgłosiło wystąpienie reakcji systemowych po 6 ponownych użądleniach. Spośród 16 chorych stosujących jad osy, reakcje systemowe wystąpiły tylko u 1 (5,9%) pacjenta po dwóch różnych użądleniach przez osę. 63% reakcji systemowych wystąpiło po pierwszym użądleniu od momentu rozpoczęcia VIT, 25% po drugim, a 12% po trzecim. Większość zgłaszanych użądleń (81%) występowała w czasie leczenia VIT, a 11% po zakończeniu leczenia, natomiast czas wystąpienia pozostałych użądleń jest niejasny. 7 z 8 reakcji systemowych wystąpiło przed zakończeniem leczenia VIT.

Wyss 1993

Spośród 35 chorych, 11 zostało ponownie użądlnych przez odpowiedniego owada po osiągnięciu dawki podtrzymującej (łącznie 19 użądleń). U jednego pacjenta wystąpiła łagodna reakcja systemowa stopnia II (po 2 użądleniach dobrze tolerowanych). Reakcja systemowa i duże reakcje miejscowe wystąpiły odpowiednio u 8,6% i 33% pacjentów (tylko w fazie indukcji).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Alutard SQ, zazwyczaj reakcje związane ze stosowaniem produktu leczniczego spowodowane są reakcjami immunologicznymi (miejscowymi i (lub) ogólnoustrojowymi) na dany alergen.

Objawy wczesnej reakcji pojawiają się w ciągu pierwszych 30 minut po wstrzyknięciu. Objawy późnej reakcji pojawiają się w ciągu 24 godzin od wstrzyknięcia.

Często zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym ALUTARD SQ były reakcje w miejscu iniekcji.

Najcięższym działaniem niepożądanym, występującym u pacjentów leczonych ALUTARD SQ jest wstrząs anafilaktyczny, ponieważ jest to stan zagrażający życiu i wymaga natychmiastowego leczenia. Ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego jest małe.

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących działań niepożądanych u dzieci.

Na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych - URPL, Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem produktu leczniczego Alutard.

Ograniczenia

- W ramach analizy skuteczności jak i bezpieczeństwa nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na: różne komparatory dla produktu leczniczego Alutard SQ stosowane w zidentyfikowanych badaniach; sposób raportowania punktów końcowych w poszczególnych badaniach; różne fazy oraz schematy leczenia oceniane w badaniach; heterogeniczność populacji włączonych do badań.
- Brak jest możliwości oceny skuteczności wnioskowanej interwencji w populacji chorych z alergią na jad pszczoły na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT). Zidentyfikowane dwa RCT (VISYT oraz Quercia 2001), w których populację stanowili chorzy z alergią na jad pszczoły, oceniają jedynie bezpieczeństwo stosowania immunoterapii jadem w tej populacji chorych, a nie skuteczność tego leczenia.
- Badania VISYT, Oude Elberink 2002 i Oude Elberink 2009 są badaniami otwartymi (brak zaślepienia), natomiast w badaniach Oude Elberink 2007, Mosbech 1986 i Quercia 2001 nie podano informacji o zaślepieniu. Brak zaślepienia może wpływać na ocenę skuteczności terapii, szczególnie w zakresie oceny jakości życia.
- Liczebność populacji w badaniach uwzględnionych w analizie była niewielka. Według autorów badania VISYT, wykazanie różnic w częstości występowania reakcji systemowych u chorych wymagałoby włączenia co najmniej 900 chorych do badania. Tym samym żadne z badań włączonych do analizy, zarówno w zakresie skuteczności klinicznej jak i praktycznej, nie spełnia tego kryterium.
- We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy stanowili chorzy dorośli, a mediana lub średnia wieku była powyżej 40 lat, natomiast wskazanie rejestracyjne/wnioskowane nie zawęża populacji docelowej do pacjentów dorosłych.
- Produkt Alutard SQ stosowano niezgodnie z zapisami (off-label) w badaniach VISYT (w schemacie „ultrarush” lub „rush”) oraz Quercia 2001 (w schemacie „cluster”).
- Badanie Oude Elberink 2007 zostało opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, co ogranicza możliwość weryfikacji danych. We wspomnianym abstrakcie nie odnaleziono opisu punktów końcowych wykorzystanych w badaniu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 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.

W ramach analizy ekonomicznej porównano koszty stosowania preparatu Alutard SQ refundowanego w ramach listy leków refundowanych i podawanie go w trybie ambulatoryjnym z immunoterapią jadem prowadzoną w ramach aktualnie finansowanych procedur (w ramach procedur szpitalnych i rozliczanych w systemie JGP). Zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA), a obliczenia przeprowadzono w horyzoncie [redacted] z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). W analizie uwzględniono jedynie koszty różniące, tj. koszty nabycia leków i koszty związane z podaniem leków.

[Redacted text block]

Ograniczenia

[Redacted text block]

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. z 2019 r., poz. 784 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.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem, tym samym w rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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 w przypadku podjęcia decyzji o refundacji preparatu Alutard SQ w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej oszacowano w pierwszym roku analizy na [redacted] zaś w drugim roku na [redacted]

[redacted]

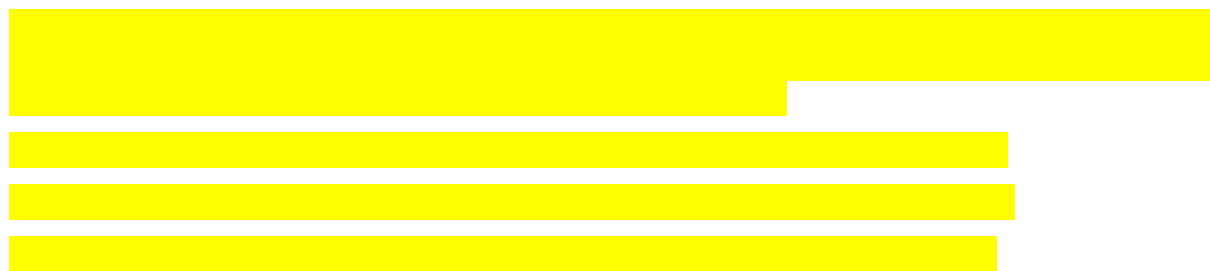
[redacted]

Ograniczenia

- W modelu analizy wpływu na budżet założenia analizy ekonomicznej (AE), tym samym ograniczenia AE mają również zastosowanie w przypadku niniejszej analizy.
- Autorzy analizy określili liczebność populacji, w której produkt Alutard SQ będzie stosowany w scenariuszu nowym w oparciu o dane sprzedażowe wnioskodawcy. W związku z tym, że są to dane niepublikowane, nie była możliwa weryfikacja ich poprawności, co wpływa na niepewność oszacowań.

[redacted]

Obliczenia własne Agencji



Implikacje dla systemu ochrony zdrowia

Eksperci kliniczni wskazują, że wycena procedury w leczeniu ambulatoryjnym, w ramach której może być rozliczana immunoterapia, jest nieadekwatna do kosztów rzeczywistych (koszty leku i obsługi).

Dodatkowo ekspert kliniczny zwraca uwagę na problemy wynikające „z konieczności przeorganizowania procedury wykonywanej w warunkach szpitalnych na procedurę wykonywaną w ramach AOS”. Ośrodki, prowadzące leczenie muszą być odpowiednio wyposażone: w zestaw przeciwwstrząsowy, odpowiedni sprzęt i przeszkolony personel. Dopracowania wymagają też inne warunki konieczne do spełnienia przez świadczeniodawców, na przykład posiadanie lodówek do przechowywania szczepionek alergenowych, a także miejsca do obserwacji pacjenta po iniekcji odczulającej (2 godziny). W ocenie eksperta wskazana jest dostępność oddziału szpitalnego z możliwością hospitalizacji w razie wystąpienia powikłań. Poruszono również kwestię umożliwienia odczulania jedynie w ośrodkach referencyjnych.

W ramach komentarza publicznego jako problemy wskazano również:

- brak możliwości rozliczenia fazy wstępnej dla produktu depot;
- brak możliwości zamiany preparatu wodnego na depot (Alutard SQ) w warunkach ambulatoryjnych bez przeprowadzenia ponownej indukcji (faza wstępna) za pomocą Alutard SQ.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



CZN produktu Alutard SQ zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wzrośnie dla opakowania o kodzie EAN 05909990359516 i 05909990359523 odpowiednio [redacted] razy w porównaniu do cen aktualnie obowiązujących (aktualna CZN na podstawie wniosku refundacyjnego – minimalna i maksymalna CZN uzyskana na terytorium RP w okresie roku przed złożeniem dla wniosku wynosi [redacted] dla jednego i drugiego opakowania leku Alutard SQ). Największy wzrost dotyczy opakowania Alutard SQ o kodzie EAN: 05909990359523, zawierającego zestaw do leczenia podtrzymującego: 1 fiolka po 5 ml. Należy podkreślić, że po wejściu produktu Alutard SQ po nowych wyższych cenach na wykazie leków refundowanych, może wystąpić problem z rozliczeniem kosztów leczenia fazy początkowej i podtrzymującej przez świadczeniodawcę. Procedury aktualnie służące do rozliczenia immunoterapii w warunkach szpitalnych jak i ambulatoryjnych mogą nie pokryć kosztów podania i zakupu produktu Alutard SQ.

Uwagi do 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.

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania, autorstwa:

- Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA 2018);
- European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI 2017);
- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / American College of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI / ACAAI 2016)
- British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI 2011)

Według wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przyczynowym alergii na jad owadów zaleca się stosowanie immunoterapii jadem owadów (VIT) u pacjentów z potwierdzoną alergią na jad owadów, u których wystąpiła reakcja ogólnoustrojowa (systemowa) wywołana użądleniem pszczoły lub osy. Immunoterapia jadem owadów może być wdrożona wyłącznie w przypadku potwierdzenia obecności sIgE skierowanych przeciwko alergenom jadu. (PTA 2018, EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016, BSACI 2011).

Według polskich wytycznych dotyczących stosowania VIT w Polsce dostępne są dwa rodzaje preparatów jadu owadów – roztwory wodne oraz wyciągi jadu adsorbowane na wodorotlenku glinu (produkty depot). Roztwory wodne jadu mogą być stosowane w fazie zarówno indukcji (niezależnie od rodzaju protokołu), jak i fazy podtrzymującej. Szczepionki depot znajdują zastosowanie w fazie wstępnej protokołu konwencjonalnego i protokołu cluster oraz w fazie podtrzymującej leczenia (co 6–8 tygodni). (PTA 2018, EAACI 2017)

Wytyczne, oprócz immunoterapii jadem owadów, zalecają również stosowanie skutecznych środków ochrony przez użądleniami owadów (AAAAI/ACAAI 2016), a także noszenie automatycznego zastrzyku adrenaliny (PTA 2018, EAACI 2017, AAAAI/ACAAI 2016).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono żadnych dokumentów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Alutard SQ jest finansowany w 9 i 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) odpowiednio dla opakowania o kodzie EAN 05909990359516 i 05909990359523. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.03.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.242.2020.RB, PLR.4500.243.2020.RB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ-U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 1 fiol. 5 ml do leczenia podtrzymującego, kod EAN:05909990359523; Alutard SQ, Wyciągi alergenowe jądów owadów błonkoskrzydłych (osy i pszczoły), zawiesina do wstrzykiwań, dawki do leczenia podstawowego: 100 SQ -U/ml, 1000 SQU/ ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml, dawka do leczenia podtrzymującego: 100 000 SQ-U/ml, 1, zestaw: 4 fiol. 5 ml do leczenia podstawowego, we wskazaniu: Leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE), 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. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 51/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku

w sprawie oceny leku Alutard SQ (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych »osy i pszczoły«) we wskazaniu: leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Alutard SQ (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych »osy i pszczoły«) we wskazaniu: leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE)
2. Raport nr OT.4330.8.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Alutard SQ (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) we wskazaniu: leczenie chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E (IgE). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 31.07.2020 r.