

Rekomendacja nr 43/2021

z dnia 6 kwietnia 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Rupaller (rupatadyna) we wskazaniach:
alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży
(w wieku powyżej 12 lat),
pokrzywka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat)**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rupaller (rupatadyna) we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat), pokrzywka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) w ramach istniejącej grupy limitowej, w aptece na receptę (odpłatność 30%).

Uzasadnienie rekomendacji

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

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić brak różnic w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania rupertadyny względem wybranych komparatorów tj. loratadyny, desloratadyny, cetyryzyny oraz lewocetyryzyny.

Mając na względzie brak podstaw do wnioskowania o występowaniu różnic w efektywności klinicznej porównywanego leczenia, ocena ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Oszcowano, że zastosowanie rupertadyny zamiast innych ww. leków przeciwhistaminowych II generacji (LPH-II) prowadzi do

Z kolei przeprowadzona analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Rupaller w ramach listy aptecznej wykazała

Pod uwagę wzięto również, że według wytycznych postępowania medycznego rupertadyna stanowi jedną z technologii lekowych zalecanych w leczeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (ANN) oraz pokrzywki zarówno u dorosłych, jak i młodzieży. Większość odnalezionych rekomendacji wskazuje, że doustne LPH-II powinny być stosowane w I linii leczenia łagodnych postaci ANN i pokrzywki.

Przedmiot wniosku

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

- Rupaller (rupatadyna), tabletki 10 mg, 100 tabl., kod EAN/GTIN: 05909991429881, cena zbytu netto: [REDAKOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w istniejącej grupie limitowej: 207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne.

Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa

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

ANN dzielimy ze względu na:

- czas trwania objawów:
 - okresowy – trwający <4 dni w tygodniu lub <4 tyg.,
 - przewlekły – trwający >4 dni w tygodniu i >4 tyg.
- nasilenie objawów:
 - łagodny – nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów,
 - umiarkowany lub ciężki – spełnione ≥ 1 z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy.
- alergen wywołujący objawy:
 - sezonowy – wywołany przez alergeny sezonowe,
 - całoroczny – wywołany przez alergeny całoroczne.

W Europie alergiczny nieżyt nosa dotyczy 17-28,5% osób dorosłych, a w Polsce 21%. Częstość występowania ANN wzrasta, a zachorowalność jest wyższa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodszych grupach wiekowych.

Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych. Odpowiednio dobrana i stosowana swoista immunoterapia alergenowa zmniejsza ryzyko rozwoju astmy i alergii na kolejne alergeny wziewne. U części chorych po wielu latach trwania ANN objawy zmniejszają się lub przemijają samoistnie (częściej w alergii na pyłki roślin).

Pokrzywka

Pokrzywka to obrzęk skóry właściwej w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, objawiający się charakterystycznym wykwitem pierwotnym – bąblem pokrzywkowym.

Pokrzywkę klasyfikuje się ze względu na:

- czas trwania objawów (pojawiające się stale lub nawracające wysiewy bąbli):
 - ostra – <6 tyg. (70% przypadków)
 - przewlekła – ≥ 6 tyg. (30%)
- etiologię:

(1) pokrzywka samoistna, (2) pokrzywka fizyczna (ze wzmożonym dermografizmem, z zimna, opóźniona z ucisku, wibracyjna, ciepła, słoneczna), (3) cholinergiczna, (4) pokrzywka wodna, (5) pokrzywka kontaktowa, (6) pokrzywka pokarmowa (alergiczna, niealergiczna, wywołana przez dodatki do żywności), (7) pokrzywka polekowa (alergiczna lub niealergiczna), (8) pokrzywka wywołana przez alergeny wziewne, (9) pokrzywka po ugryzieniu lub użądleniu przez owada błonkoskrzydłego, (10) pokrzywka w przebiegu zakażenia – HAV, HBV, HCV, EBV, HIV, pasożyty przewodu pokarmowego, (11) przewlekła pokrzywka autoimmunologiczna – autoprzeciwciała przeciwko IgE lub FcεRI, (12) pokrzywka w przebiegu choroby posurowiczej, (13) pokrzywka w przebiegu choroby autoimmunologicznej – np. autoimmunologiczne zapalenie tarczycy z obecnością przeciwciał anty-TPO lub anty-Tg, toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, (14) pokrzywka w przebiegu ciąży, (15) pokrzywka w przebiegu nowotworu złośliwego, (16) pokrzywka w przebiegu nadczynności przytarczyc (rzadko), (17) pokrzywka w przebiegu rzadkich chorób genetycznych – np. zespół Muckle’a i Wellsa (pokrzywka, głuchota, amyloidozą).

Ostrej pokrzywki doświadcza w ciągu życia 10–20% osób (częściej z atopią). Zdecydowaną większość stanowią incydenty trwające od kilku godzin do 6 tyg. Pokrzywka może wystąpić w każdym wieku: ostra pokrzywka częściej występuje u dzieci i młodych dorosłych natomiast przewlekła – u kobiet w wieku 20–40 lat. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy występują równocześnie u 50% chorych dorosłych, u 40% występuje tylko pokrzywka, a izolowany obrzęk naczynioruchowy u 10%.

Rokowanie w pokrzywce ostrej jest dobre – większość znika samoistnie po kilku dniach lub tygodniach, natomiast większość pokrzywek przewlekłych utrzymuje się lub nawraca przez kilka lub kilkanaście lat.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii uznano leki przeciwhistaminowe II generacji (LPH-II) – loratadynę, desloratadynę, cetyryzynę oraz lewocetyryzynę.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Rupaller zawiera rupatadynę, jest lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji, długo działającym antagonistą histaminy, o selektywnym działaniu antagonistycznym na obwodowe receptory H1.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) jest wskazany w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat).

Wnioskowane wskazanie jest zatem tożsame 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.

Populację docelową stanowią dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat z alergicznym nieżytem nosa i/lub pokrzywką.

Dla rupatadyny (RUPA) w dawce 10 mg raz na dobę (OD) komaratory stanowią: loratadyna (LORA) w dawce 10 mg OD, desloratadyna (DES) w dawce 5 mg OD, cetyryzyna (CET) w dawce 10 mg OD oraz lewocetyryzyna (LEVO) w dawce 5 mg OD.

W analizie klinicznej uwzględniono łącznie 11 badań z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo rupatadyny, w tym:

- dla populacji z ANN 8 badań:
 - dla porównania RUPA vs CET - 3 badania (Fantin 2008, Marmouz 2011, Martinez-Cocera 2005),
 - dla porównania RUPA vs LORA - 2 badania (Kowalski 2009, Saint-Martin 2004),
 - dla porównania RUPA vs LEVO - 2 badania (Reddy 2018, Hanprasertpong 2016),
 - dla porównania RUPA vs DES - 1 badanie (Lukat 2013).
- Dla populacji z pokrzywką 3 badania:
 - dla porównania RUPA vs CET - 1 badanie (Dakhale 2014),
 - dla porównania RUPA vs LEVO - 1 badanie (Maiti 2011),
 - dla porównania RUPA vs DES - 1 badanie (Kolasani 2013).
 - Nie odnaleziono badań dla porównania RUPA vs LORA.

Do analizy włączono również 1 badanie dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej w postaci abstraktu konferencyjnego (Minikina 2017) w populacji pacjentów z pokrzywką, dla porównania RUPA vs LEVO.

Uwzględniono ponadto 7 przeglądów systematycznych (Compalati 2013, Katiyar 2009, Keam 2007, Phinyo 2020, Sharma 2015, Snidvongs 2017, Yanai 2012).

W badaniach oceniano głównie punkty końcowe dotyczące zmiany subiektywnych ocen nasilenia objawów ANN (pierwszorzędowe punkty końcowe) oraz oceny nasilenia pokrzywki m.in. świąd, rozmiar bąbli i jakość życia.

Do oceny jakości życia posłużyły: kwestionariusz oceny jakości życia Aerius (ang. Aerius Quality of Life Questionnaire, AEQLQ) oraz kwestionariusz oceny jakości życia dla zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (ang. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQOL).

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono za pomocą skali opisowej Cochrane Collaboration. Dla wskazania ANN w badaniach dla porównania RUPA vs LEVO ryzyko błędu systematycznego oceniono na wysokie, natomiast dla pozostałych komparatorów w badaniach ryzyko błędu systematycznego oceniono na niejasne (istnieją zastrzeżenia). Dla wskazania pokrzywka we wszystkich włączonych badaniach ryzyko błędu systematycznego oceniono na wysokie.

Opracowania wtórne oceniano w skali AMSTAR II. Jakość przeglądu Sharma 2015 oceniono na wysoką, natomiast Compalati 2013 i Phinyo 2020 na niską. Pozostałe przeglądy, czyli: Snidvongs 2017, Yanai 2012, Katiyar 2009 i Keam 2007) charakteryzowały się krytycznie niską jakością.

Skuteczność

RUPA vs CET

- Alergiczny nieżyt nosa

Ocena nasilenia objawów

W badaniach (Marmouz 2011, Fantin 2008, Martinez-Cocera 2005) obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów ANN ogółem względem wartości wyjściowych, zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i CET. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie (IS) różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Analiza poszczególnych symptomów ANN we wszystkich badaniach wskazuje, że zarówno RUPA jak i CET przyczyniają się redukcji nasilenia poszczególnych objawów chorobowych na porównywalnym poziomie.

Odpowiedź na leczenie

U większości pacjentów w badaniach Fantin 2008 i Martinez-Cocera 2005 obserwowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie w grupach RUPA i CET, jednak w większości punktów nie obserwowano istotnej różnicy między interwencjami.

W publikacji Marmouz 2011 autorzy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Ocena jakości życia

W badaniu Fantin 2008 wśród pacjentów leczonych RUPA odnotowano poprawę jakości życia wg kwestionariusza RQLQ o 61% w 12. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, w porównaniu do grupy CET, gdzie wartość ta wyniosła 63,4%. Różnica pomiędzy interwencjami nie osiągnęła poziomu istotności klinicznej.

- Pokrzywka

Ocena aktywności pokrzywki

W badaniu Dakhale 2013 poprawa aktywności choroby oceniana na podstawie ogólnego wskaźnika objawów pokrzywki (MTSS pokrzywki) była IS większa w grupie stosującej RUPA w porównaniu z grupą leczoną CET zarówno po 3 jak i 6 tygodniach obserwacji.

Analiza poszczególnych wskaźników aktywności choroby wykazała IS większą poprawę w grupie RUPA niż w grupie CET w zakresie: liczby bąbli, wielkości bąbli, nasilenie świądu (MPS), nasilenie rumienia (SIE) oraz wskaźnika liczby bąbli pokrzywkowych (MNW).

Parametry laboratoryjne

W badaniu Dakhale 2013 wyniki wskazują, że terapia RUPA przyczynia się do IS większej redukcji liczby eozynofili w porównaniu z terapią CET w 6-tygodniowym okresie obserwacji.

RUPA vs LORA

- Alergiczny nieżyt nosa

Ocena nasilenia objawów

W badaniu Saint-Martin 2004 zarówno terapia RUPA, jak i LORA przyczyniły się do zredukowania nasilenia objawów ANN ogółem, nie wykazano IS różnic pomiędzy interwencjami.

Raportowano IS różnicę na korzyść RUPA w odniesieniu do TCSS – oceny klinicznej nasilenia objawów ANN ogółem przeprowadzonej przez badacza na koniec okresu obserwacji.

Analiza maksymalnego nasilenia objawów ANN w badaniu Saint-Martin 2004 wskazuje, że terapia RUPA przyczynia się do istotnego zmniejszenia maksymalnego nasilenia kichania, a także istotnie bardziej redukuje objawy nasilenia świądu nosa i kichania względem LORA.

W publikacji Kowalski 2009 w populacji z całorocznym ANN zarówno w grupie RUPA, jak i LORA opisano redukcję nasilenia objawów ogółem, oraz objawów nosowych względem wartości wyjściowych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Odpowiedź na leczenie

W publikacji Kowalski 2009 u większości pacjentów w obu grupach opisano redukcję nasilenia objawów ANN. W opinii lekarza odpowiedź na leczenie stwierdzono u 96% pacjentów leczonych RUPA oraz 97% przyjmujących LORA, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy interwencjami.

- Pokrzywka

Brak danych

RUPA vs LEVO

- Alergiczny nieżyt nosa

Ocena nasilenia objawów

W badaniu Hanprasertpong 2016 obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów nosowych i ocznych ANN ogółem oraz poprawę oceny stopnia drożności nosa (PNIF) względem wartości wyjściowych, zarówno w grupie leczonej RUPA, jak i LEVO. Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Analiza poszczególnych symptomów ANN w badaniach Hanprasertpong 2016 oraz Reddy 2018 wskazuje, że zarówno RUPA jak i LEVO przyczyniają się do redukcji nasilenia poszczególnych objawów chorobowych na porównywalnym poziomie. Wynik dotyczący nasilenia kichania w publikacji Hanprasertpong 2016 był IS lepszy w grupie RUPA w porównaniu z LEVO.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu Hanprasertpong 2016 odpowiedź na leczenie uzyskało 58% pacjentów leczonych RUPA oraz 50% pacjentów leczonych LEVO. Różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Parametry laboratoryjne

Nie raportowano IS redukcji liczby eozynofili w wymazie z nosa w stosunku do wartości początkowych w obrębie grup, a także między analizowanymi interwencjami RUPA oraz LEVO.

- Pokrzywka

Ocena aktywności pokrzywki

W badaniu Maiti 2011 w 4-tygodniowej obserwacji poprawę całkowitego wyniku oceny aktywności pokrzywki raportowano u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie leczonej RUPA niż w grupie LEVO.

Ogólna ocena nasilenia pokrzywki względem wartości wyjściowych w grupie RUPA została IS bardziej zredukowana w porównaniu do grupy LEVO. Obie badane interwencje przyczyniły się do obniżenia nasilenia poszczególnych punktów oceniających aktywność pokrzywki, IS różnicę większą poprawę w grupie RUPA w porównaniu do LEVO zaobserwowano w zakresie redukcji liczby bąbli pokrzywkowych. Nie obserwowano istotnej różnicy w ocenie nasilenia świądu, wielkości bąbli i liczby epizodów pokrzywkowych.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu Maiti 2011 ogólna odpowiedź na leczenie oceniona przez badacza po 4 tygodniach leczenia była IS większa w grupie leczonej RUPA w porównaniu z grupą LEVO.

Ocena jakości życia

Istotną klinicznie poprawę wyniku AEQLQ o co najmniej 25% uzyskało 69% pacjentów leczonych RUPA w porównaniu z 21% chorych leczonych LEVO, obserwowana różnica była IS. Jakość życia uległa istotnej poprawie względem wartości początkowych zarówno wśród pacjentów leczonych RUPA, jak i LEVO.

Parametry laboratoryjne

Dla obu analizowanych interwencji obserwowano redukcję poziomu eozynofilii, a także stężenia przeciwciał IgE względem wartości początkowych, przy czym terapia RUPA przyczyniła się do IS większej redukcji tych parametrów w stosunku do grupy leczonej LEVO.

RUPA vs DES

- Alergiczny nieżyt nosa

Ocena nasilenia objawów

W badaniu Lukat 2013 obserwowano redukcję nasilenia objawów ANN ogółem względem wartości wyjściowej, która wyniosła 45,2–46,1% w grupie RUPA i 46,8–48,9% w grupie DES, w zależności od sposobu oceny objawów. Podobne rezultaty obserwowano w odniesieniu do analizowanych objawów nosowych i ocznych ogółem. Analiza poszczególnych objawów chorobowych wykazała, że obie terapie powodują redukcję nasilenia wszystkich objawów względem wartości wyjściowych. Nie wykazano IS różnic pomiędzy interwencjami.

- Pokrzywka

Ocena aktywności pokrzywki

W badaniu Kolasani 2013 w 4-tyg. obserwacji zmniejszenie ogólnej oceny aktywności choroby raportowano zarówno u pacjentów leczonych RUPA, jak i DES. Redukcja wskaźnika aktywności choroby była IS większa w grupie leczonej RUPA i wynosiła 22,5% w porównaniu z 10,8% dla DES.

Ocena jakości życia

Jakość życia mierzona kwestionariuszem AEQLQ uległa istotnej poprawie względem wartości początkowych po 4 tygodniach obserwacji w obu grupach. Redukcja wyniku, świadcząca o poprawie parametru, wyniosła 31% u pacjentów leczonych RUPA i była IS większa niż w grupie pacjentów leczonych DES 17,7%.

Parametry laboratoryjne

W badaniu Kolasani 2013 dla obu analizowanych interwencji obserwowano redukcję poziomu eozynofilii, a także stężenia IgE względem wartości początkowych. Terapia RUPA przyczyniła się do IS większej redukcji tych parametrów w stosunku do terapii DES.

Opracowania wtórne

Wnioski płynące z ww. badań oraz z przeglądów systematycznych dla wskazania ANN są zbieżne, tj. nie wykazano IS różnic między RUPA i komparatorami (CET, LORA, LEVO, DES) w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji.

W przypadku pokrzywki analiza kliniczna sugeruje przewagę RUPA względem komparatorów w odniesieniu do większości punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia oraz brak różnic w zakresie bezpieczeństwa. Z kolei przegląd systematyczny Phinyo 2020 wskazuje na brak IS różnic w skuteczności między RUPA a innymi LPH w populacji chorych z pokrzywką.

Bezpieczeństwo

RUPA vs CET

- Alergiczny nieżyt nosa

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (AEs) należały: ból głowy, senność oraz zmęczenie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RUPA i CET w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń. Nie wykazano również IS różnic pomiędzy RUPA i CET w zakresie AEs ogółem, AEs związanych z leczeniem czy w odniesieniu do utraty z badania z powodu AEs (Marmouz 2011, Fantin 2008, Martinez-Cocera 2005).

- Pokrzywka

Terapie w obu grupach przyczyniły się do wzrostu nasilenia sedacji ocenianej w skali VAS względem wartości wyjściowych.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi terapiami w częstości występowania AEs ogółem oraz poszczególnych zdarzeń. Najczęściej występującym zdarzeniem była senność (Dakhale 2013).

RUPA vs LORA

- Alergiczny nieżyt nosa

W badaniach wskazano, że terapia RUPA może wiązać się z IS zwiększonym ryzykiem senności, zmęczenia (Kowalski 2009) i wystąpienia zapalenia gardła (Saint-Martin 2004) względem terapii LORA.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, senność, zmęczenie oraz astenia.

- Pokrzywka

Brak danych

RUPA vs LEVO

- Alergiczny nieżyt nosa

W badaniu Reddy 2018 AEs ogółem występowały rzadziej u pacjentów leczonych RUPA w porównaniu z pacjentami przyjmującymi terapię LEVO.

W badaniu Hanprasertpong 2016 AEs ogółem występowały u zbliżonego odsetka chorych leczonych RUPA i LEVO (brak IS różnic), u żadnego z pacjentów leczonych RUPA lub LEVO nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), ponadto zdarzenia niepożądane nie stanowiły przyczyny utraty z badania.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: senność, zmęczenie, suchość w ustach lub gardle, suchość oczu oraz zawroty głowy.

- Pokrzywka

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy RUPA i LEVO zarówno w odniesieniu do AEs ogółem jak i poszczególnych zdarzeń. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany była senność (Maiti 2011)

RUPA vs DES

- Alergiczny nieżyt nosa

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy RUPA i DES w zakresie AEs ogółem, SAE, AEs związanych z leczeniem czy w odniesieniu do utraty z badania z powodu AEs. Najczęstszym AEs uznanym za związane z leczeniem była senność (Lukat 2013).

- Pokrzywka

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy RUPA i DES w odniesieniu do występowania AEs ogółem, jak również poszczególnych zdarzeń. Najczęściej występującymi AEs były zawroty głowy (Kolasani 2011).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rupaller do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: senność, ból głowy, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, zmęczenie, astenia.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej mają wpływ m.in. następujące ograniczenia:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RUPA względem LORA w populacji pacjentów z pokrzywką;

- z uwagi na heterogeniczność badań nie przeprowadzono analizy ilościowej;
- włączone badania nie obejmują całej populacji wnioskowanej (dla porównania RUPA vs LEVO w populacji ANN badania obejmują populację pacjentów powyżej 15. roku życia, dla porównania RUPA vs CET tylko pacjentów dorosłych, z kolei badania dla pokrzywki obejmują tylko pacjentów z pokrzywką przewlekłą).

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 155 514 PLN (3 x 51 838 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 oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i z perspektywy wspólnej: płatnika oraz świadczeniobiorcy.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków przeciwhistaminowych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Rupaller z perspektywy NFZ jest

Z perspektywy wspólnej, stosowanie produktu leczniczego Rupaller jest

Ograniczenia

W zakresie ograniczeń wskazano na wyraźne zróżnicowanie w cenach za dawkę dostępnych preparatów - obliczenia przeprowadzono w oparciu o średnie koszty poszczególnych substancji.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne wg danych pochodzących z aktualnego Obwieszczenia MZ (z dnia 18 lutego 2021 r.). Zmiany cen dotyczyły kosztów niektórych preparatów desloratadyny oraz lewocetyryzyny.

[Redacted]

[Redacted]

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 2021 r., poz. 523);

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.

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Rupaller (rupatadyna) wiązać się będzie:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań danych wejściowych do analizy (np. zużycie leków z danej grupy limitowej, zużycie rupertadyny, rozpowszechnienie poszczególnych interwencji w populacji) opartych między innymi na prognozach i założeniach wnioskodawcy, co ma wpływ na wiarygodność uzyskanych wyników.

Obliczenia własne Agencji

[REDAKTOWANE]

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

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.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 10 rekomendacji klinicznych odnoszących się do analizowanych wskazań:

- alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (ANN):
 - Kolegium Lekarzy Rodzinnych/Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (KLR/PTA 2012);
 - American Academy of Allergy and Immunology/American College of Allergy and Immunology (AAAAI/ACAI 2017);
 - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA 2020);
 - Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI 2020);
 - International Consensus Statement on Allergy and Rhinology (ICAR 2018);
 - British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI 2017);
- pokrzywka:
 - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne/Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTD/PTA 2020);
 - European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Asthma and Allergy European Network/European Dermatology Forum/World Allergy Organization (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2017);
 - Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI 2020);
 - Italian Journal of Pediatrics (IJP 2019).

Rekomendacje polskie (KLR/PTA 2012) jako podstawę leczenia okresowego oraz przewlekłego ANN rekomendują miejscowo podawane GKS. Lekiem z wyboru mogą być również doustne LPH, jeśli takie są preferencje pacjenta. U pacjentów z okresowym łagodnym ANN lekiem I rzutu są LPH (doustne lub donosowe). Leki z grupy LPH są najskuteczniejsze w przypadku pacjentów z dominującymi objawami histaminozależnymi. Preferuje się LPH doustne nad donosowymi zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, niezależnie od postaci ANN. Z uwagi na lepszy profil bezpieczeństwa zalecane są LPH II generacji (LPH-II). W przypadku LPH I generacji, pomimo iż wykazują skuteczność w łagodzeniu objawów ANN zbliżoną do LPH-II, nie jest rekomendowane ich stosowanie z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa. Rekomendacje australijskie i azjatyckie (ASCI 2020) również zalecają zastosowanie LPH-II w I linii leczenia łagodnego, okresowego a także przewlekłego ANN lub w innych postaciach choroby w terapii skojarzonej. Rekomendacje amerykańskie (AAAAI/ACAI 2017) nie odnoszą się do stosowania doustnych LPH-II. Odnoszą się tylko do leczenia okresowego ANN i przedstawiają brak dodatkowych korzyści ze stosowania terapii złożonej z donosowego GKS i doustnego LPH. Rekomendacje brytyjskie (BSACI, 2017) wymieniają doustne LPH-II jako możliwą I linię leczenia u pacjentów z umiarkowanymi objawami w okresowym i przewlekłym ANN oraz II linię leczenia w terapii skojarzonej z donosowymi GKS po niepowodzeniu monoterapii GKS. Międzynarodowe rekomendacje ICAR zalecają wdrożenie doustnych LPH-II we wczesnych etapach terapii ANN, w połączeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa.

W leczeniu pokrzywki zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD/PTA lekami z wyboru są LPH-II z uwagi na lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z LPH I. Spośród dostępnych LPH-II wymieniane są: bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna. Przy braku zadowalającego efektu terapeutycznego dopuszcza się zmianę stosowanego leku na inny lek z tej samej grupy. Aktualne międzynarodowe (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO, 2017 i ASCI, 2020) oraz włoskie (IJP, 2019) wytyczne przedstawiają spójne z wytycznymi polskimi stanowisko dotyczące farmakoterapii pokrzywki.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację odnoszącą się do stosowania rupatadyny (produkt Wystamm) w leczeniu ANN i pokrzywki u dorosłych i dzieci od 12 roku życia – HAS 2019.

W rekomendacji uwzględniono wyniki 4 przeglądów systematycznych, które potwierdziły skuteczność rupatadyny względem placebo w ocenianym wskazaniu. Zaproponowano stawkę zwrotu na poziomie 30% za opakowanie.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Rupaller (rupatadyna)

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.01.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1494.2020.2.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Rupaller (rupatadyna) we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat), pokrzywka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat) 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 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 43/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku w sprawie oceny leku Rupaller (rupatadyna) we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat), pokrzywka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku w sprawie oceny leku Lenvima (lenwatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)“
2. Raport nr OT.4330.4.2021 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Rupaller (rupatadyna) we wskazaniach: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat), pokrzywka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 12 lat)