



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 26/2011 z dnia 29 marca 2011 r.  
w zakresie niezasadności zakwalifikowania leku  
„Oralair 100 IR & 300 IR, Oralair 300 IR” (wyciąg alergenów  
z pyłków traw) we wskazaniu: leczenie alergicznego nieżytu nosa  
z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków  
traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat)  
z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem  
testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom  
traw” jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Oralair 100 IR & 300 IR, Oralair 300 IR” (wyciąg alergenów z pyłków traw), wskazanie: leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.*

**Uzasadnienie**

Wnioskodawca nie wykazał, że skuteczność immunoterapii z zastosowaniem produktów leczniczych Oralair IR & 300 IR i Oralair 300 IR dorównuje skuteczności aktualnie finansowanych produktów, stosowanych w podskórnej immunoterapii swoistej (ITS). Ponadto, mając na uwadze nowy mechanizm działania, ryzyko związane z podawaniem wysokich dawek alergenów oraz stosowanie ocenianych produktów poza placówkami służby zdrowia, Rada uznaje za konieczne udokumentowanie długoterminowego bezpieczeństwa ocenianej terapii. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona przez wnioskodawcę nie umożliwia oceny bezpieczeństwa długoterminowego ani porównania bezpieczeństwa z podskórną ITS.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko zostało opracowane przez Radę Konsultacyjną na podstawie oceny raportu w sprawie oceny leku „Oralair 100 IR & 300 IR, Oralair 300 IR [wyciąg z alergenów pyłków traw]. Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem skórniego i/lub obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw” nr AOTM-OT-433-1<sup>1</sup>.



## Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa (ANN; alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa) jest schorzeniem, którego podłożem jest zapalenie błony śluzowej nosa, a mechanizmem inicjującym – typ pierwszy reakcji alergicznej. Połączenie się alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej jest przyczyną uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Mechanizm choroby jest związany z wpływem uwalnianych przez komórki mediatorów, które biorą udział zarówno w zapaleniu typu alergicznego, jak i procesach nieswoistej nadreaktywności. Uwalniane czynniki chemotaktyczne i cytokiny powodują również napływ kolejnych komórek uczestniczących w reakcji zapalnej i dochodzi do powstania przewlekłego nacieku zapalnego<sup>1,2</sup>.

Zgodnie z klasyfikacją *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) wyróżnia się okresowy i przewlekły ANN. Alergeny pyłków traw, drzew, zbóż i chwastów wywołują przede wszystkim postać okresową ANN, a za postać przewlekłą odpowiadają alergeny stale występujące w otoczeniu człowieka, głównie roztocza kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt oraz grzyby pleśniowe<sup>2</sup>. W okresowym ANN objawy występują przez mniej niż 4 dni w tygodniu i krócej niż 4 tygodnie. Główne objawy okresowej postaci choroby to napadowe kichanie, świąd nosa, uszu i podniebienia, wodnista wydzielina z nosa, uczucie zatkania nosa i upośledzenie powonienia. Z wymienionymi objawami często kojarzą się objawy alergicznego zapalenia spojówek (świąd, zaczerwienienie, pieczenie). W przewlekłym ANN przeważają objawy zatkania nosa i spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła; występować może również przejściowe upośledzenie słuchu spowodowane obrzękiem błony śluzowej w okolicy trąbki Eustachiusza. Przewlekłemu ANN mogą towarzyszyć objawy zapalenia zatok<sup>2</sup>.

Częstość występowania ANN szacuje się na 10-25% populacji<sup>3</sup>.

## Obecna standardowa terapia

Podstawą leczenia ANN jest unikanie ekspozycji na alergeny. W postaci okresowej ANN zaleca się pozostawanie w pomieszczeniach zamkniętych w okresie nasilonego pylenia roślin. W leczeniu farmakologicznym stosuje się leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy, leki obkurczające naczynia krwionośne, kromony, leki cholinolityczne i antyleukotrienowe oraz immunoterapię<sup>2</sup>.

Świadczenie stanowiące przedmiot oceny należy do metod immunoterapii swoistej (ITS). Jest to metoda lecznicza polegająca na wielokrotnym podaniu stopniowo zwiększanych dawek szczepionki alergenowej w celu wywołania tolerancji immunologicznej i złagodzenia objawów związanych z naturalną ekspozycją na alergen. ITS może być podawana podskórnie lub podjęzykowo, w schemacie przedsezonowym lub całorocznym. Obecnie najbardziej rozpowszechnione jest stosowanie podskórnych szczepionek typu *depot*. Szczepionki do ITS podjęzykowej stosuje się w postaci kropli lub tabletek rozpuszczających się pod językiem. ITS stosuje się w schemacie przedsezonowym lub całorocznym. W celu maksymalnego złagodzenia objawów alergii ITS powinno być stosowane w skojarzeniu ze wszystkimi dostępnymi metodami leczenia chorób alergicznych<sup>4</sup>.

Prowadzenie ITS rozważane jest u chorych na ANN, u których dodatnie wyniki testów w kierunku przeciwciał IgE potwierdzają rolę sprawczą określonego alergenu. Wskazaniem do ITS podjęzykowej jest IgE-zależny ANN u chorych uczulonych na alergeny wziewne z ciężką reakcją ogólnoustrojową w wywiadzie lub nieakceptujących ITS podskórnej. ITS nie powinna być prowadzona u chorych z ujemnymi wynikami testów w kierunku swoistych przeciwciał IgE ani u chorych z dodatnimi wynikami tych testów, jeśli nie korelują one z objawami klinicznymi spowodowanymi narażeniem na dany alergen<sup>4</sup>.

Aktualnie w wykazach leków refundowanych znajdują się wyłącznie ITS podskórne (w wykazie leków uzupełniających, wydawanych za odpłatnością w wysokości 50% ceny leku).

## Opis świadczenia

Oceniane świadczenie jest stosunkowo nową interwencją należącą do grupy wyżej opisanych metod immunoterapii swoistej - podjęzykowej.

Produkty lecznicze Oralair 100 IR & 300 IR (leczenie wstępne) i Oralair 300 IR (kontynuacja leczenia), kod ATC: V01AA02 (wyciągi alergenów, pyłki traw), zawierają wyciąg alergenów z następujących pyłków traw: Kupkówka pospolita (*Dactylis glomerata L.*), Tomka wonna (*Anthoxanthum odoratum L.*), Życica trwała (*Lolium perenne L.*), Wiechlina łąkowa (*Poa pratensis L.*) oraz Tymotka łąkowa (*Phleum pratense L.*). Lek ma postać tabletek podjęzykowych<sup>5</sup>. Oralair został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu we Francji, w 2010 roku<sup>1</sup>.

Terapia składa się z leczenia wstępnego (faza stopniowego zwiększania dawki i faza stałej dawki) oraz z kontynuacji leczenia, trwającej do zakończenia sezonu pylenia. Leczenie należy rozpocząć około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia i kontynuować do jego zakończenia. W Polsce sezon pylenia trwa ok. 2 miesiące, co oznacza, że leczenie produktem Oralair powinno być prowadzone przez 6 miesięcy w roku. Działanie farmakodynamiczne tego leku ma wpływ na układ immunologiczny i polega na wywołaniu odpowiedzi immunologicznej na alergen, którym pacjent jest leczony. Dokładny mechanizm działania odnoszący się do skutku klinicznego swoistej immunoterapii nie jest w pełni poznany<sup>5</sup>.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o umieszczenie wyżej opisanych produktów leczniczych w wykazie leków refundowanych uzupełniających, wydawanych za odpłatnością 30% ceny leku<sup>1</sup>.

### **Efektywność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny przedłożył analizę efektywności klinicznej zawierającą przegląd systematyczny badań pierwotnych. W przeglądzie przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Oralair z placebo, co było uwarunkowane dostępnością badań typu *head-to-head* jedynie dla porównania z placebo. Nie przeprowadzono porównania pośredniego z innymi ITS zawierającymi wyciąg z alergenów pyłków traw (co uzasadniono nadmierną heterogenicznością badań) ani z mieszankami łączącymi różne rodzaje alergenów (co uzasadniono stosowaniem tego typu szczepionek w populacji uczulonych na alergeny inne niż wyłącznie pyłki traw). Przedłożona analiza spełnia zasadniczo wymogi wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Jej szczególnie istotne uchybienia metodologiczne to brak omówienia wyników badań wtórnych (przebiegów systematycznych) oraz ograniczenie analizy bezpieczeństwa do badań z randomizacją (patrz niżej: bezpieczeństwo stosowania)<sup>1</sup>.

Do analizy skuteczności włączono trzy badania (RCT) porównujące Oralair 300 IR z placebo. W dwóch badaniach uczestniczyły osoby dorosłe (>18 r.ż.), a w jednym dzieci w wieku od 5 do 17 roku życia. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 6 (2 badania) do 10 (1 badanie) miesięcy. Dwa z wymienionych badań przeprowadzono w sezonie pylenia, a jedno w warunkach sztucznych (komora ekspozycji na pyłki). W dwóch badaniach chorzy w obu grupach mogli stosować leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy, natomiast w jednym badaniu (prowadzonym w warunkach sztucznych) stosowanie leczenia objawowego nie było dozwolone<sup>1</sup>.

W jednym z badań włączonych do analizy (osoby dorosłe, naturalna ekspozycja na alergeny) wykazano istotną statystycznie przewagę Oralair nad placebo pod względem średniego nasilenia objawów w skali RTSS (*rhinoconjunctivitis total symptom score*), nasilenia poszczególnych objawów ocenianych odrębnie (kichanie, katar, świąd nosa, łzawienie oczu, świąd oczu, niedrożność nosa), ilości przyjmowanych leków wspomagających w skali RMS (*rescue medication score*), połączonego współczynnika wyników w skalach RTSS i RMS, oceny skuteczności terapii przez pacjenta, odsetka uzyskanych sukcesów terapeutycznych, dni wolnych od objawów, dni, w których chorzy korzystali z leku wspomagającego oraz zmian poziomu IgE i IgG<sub>4</sub>. W badaniu prowadzonym z wykorzystaniem komory ekspozycji na pyłki (dorośli) ocenianymi punktami końcowymi były: średnie nasilenie objawów w skali RTSS, drożność nosa, waga wydzieliny nosowej, odczynowość skórna, mierzona jako średnica odczynu po teście skórnym, zmiana poziomu IgE oraz IgG<sub>4</sub>. Różnica w średnim nasileniu objawów (RTSS) była istotna statystycznie na korzyść Oralair, jak również istotne statystycznie było zmniejszenie wyniku RTSS po 1, 2 i 3 miesiącach. Drożność nosa, waga wydzieliny nosowej oraz odczynowość skórna nie uległy poprawie przewyższającej efekt placebo. W badaniu przeprowadzonym w próbie dzieci nasilenie objawów (RTSS) oraz ilość przyjmowanych leków wspomagających (RMS) były istotnie niższe w grupie przyjmujących Oralair. Odnotowano również niższe nasilenie każdego z objawów ocenianych odrębnie (różnice istotne statystycznie dla kataru, łzawienia oczu, świądu oczu i niedrożności nosa). Stosowanie Oralair wiązało się również z mniejszym

odsetkiem dni, w których chorzy stosowali leki wspomagające, oraz z większym wzrostem miana przeciwciał<sup>1</sup>.

W procesie weryfikacji analizy w Agencji zauważono, że istotność kliniczna wykazanej przewagi Oralair nad placebo budzi wątpliwości, ze względu na małą wielkość różnic (np. średnia różnica w 18-punktowej skali nasilenia objawów wg RTSS wynosiła, w zależności od badania, od 1,35 do 2,02 punktu). Autorzy analizy nie skomentowali istotności klinicznej prezentowanych wyników<sup>1</sup>.

W opinii Rady istotne znaczenie dla oceny zasadności kwalifikacji Oralair jako świadczenia gwarantowanego ma fakt, że wnioskodawca nie wykazał, że skuteczność immunoterapii z zastosowaniem Oralair dorównuje skuteczności aktualnie finansowanej, podskórnej ITS.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analiza bezpieczeństwa przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny została oparta na przeglądzie systematycznym ograniczonym do badań z randomizacją (RCT), co stanowi odstępstwo od wytycznych oceny świadczeń zdrowotnych, zalecających rozszerzenie oceny bezpieczeństwa o inne źródła w przypadku oceny technologii o nowym mechanizmie działania<sup>6</sup>.

W badaniach RCT stwierdzano istotnie większe prawdopodobieństwo działań niepożądanych w przypadku stosowania Oralair (w porównaniu z efektem placebo), głównie świądu ust, obrzęku w obrębie jamy ustnej i podrażnienia gardła. W jednym z badań działania niepożądane Oralair istotnie częściej niż w grupie kontrolnej prowadziły do przerwania terapii<sup>1</sup>.

W przebiegu posiedzenia Rady zauważono, że rozwój badań nad podjęzykową ITS miał związek z restrykcjami w stosowaniu podskórnej ITS, zaleconymi przez Brytyjski Komitet Badań nad Bezpieczeństwem Leków w drugiej połowie lat 80., w związku z ujawnieniem raportu o zgonach, które wystąpiły w przebiegu immunoterapii podskórnej. Podjęzykowa ITS miała stanowić bezpieczniejszą alternatywę ITS podskórnej. Materiały przedłożone przez wnioskodawcę nie umożliwiają jednak porównania bezpieczeństwa Oralair z bezpieczeństwem aktualnie finansowanej, podskórnej ITS. Ponadto nie omówiono bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji u pacjentów z chorobami współistniejącymi o podłożu alergicznym, w szczególności z astmą. Rada zwróciła uwagę, że podawanie wysokich dawek alergenów może wywołać groźne, ogólnoustrojowe objawy niepożądane, ponadto wnioskowana interwencja będzie stosowana poza placówkami służby zdrowia, wobec czego niezbędne jest przedstawienie danych dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w obserwacjach długoterminowych<sup>1</sup>.

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Z uwagi na brak porównania efektywności klinicznej Oralair z podskórną ITS oraz brak danych dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego prowadzenia wnioskowanej terapii Rada nie rozpatrywała opłacalności ani wpływu refundacji wspomnianego produktu na budżet płatnika.

W oparciu o przedstawione argumenty Rada zaopiniowała jak na wstępie.

### **Piśmiennictwo**

1. Ocena raportu w sprawie oceny leku „Oralair 100 IR & 300 IR, Oralair 300 IR [wyciąg z alergenów pyłków traw]. Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem skórniego i/lub obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw” nr AOTM-OT-433-1. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, marzec 2011.
2. Fał AM. Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. W: Antczak A. (red.) Wielka interna. Pulmonologia. Część II. Medical Tribune Polska Sp. z o.o.: Warszawa, 2010.
3. Rogala B, Świerczyńska M. Alergiczny nieżyt nosa. W: (red.) Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Tom 2. Medycyna Praktyczna: Kraków, 2006.
4. Rogala B. Zasady immunoterapii swoistej. W: (red.) Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna: Kraków, 2010.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oralair 100 IR & 300 IR / 300 IR, tabletki podjęzykowe (leczenie wstępne), Oralair 300 IR, tabletki podjęzykowe (kontynuacja leczenia)
6. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.