

*Uzupełnienie analityków Instytutu  
Arcana do raportu HTA dla produktu  
leczniczego Nasometin® w odpowiedzi  
na uwagi Prezesa AOTMiT  
zawarte w piśmie Ministra Zdrowia  
znak [REDACTED] z dnia  
17.12.2015.*

**Instytut Arcana Sp. z o.o.**

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



*Uwagi zawarte w piśmie Ministra Zdrowia [REDAKTOWANE] z dnia 17.12.2015 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)*

**Uwaga 1.**

Przegląd systematyczny badań pierwotnych analizy klinicznej (AKL) nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu z uwzględnieniem informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Charakterystyka większości badań włączonych do przeglądu systematycznego w analizie klinicznej nie zawiera informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem. Informację taką odnaleziono jedynie w przypadku opisów badań Mak 2013 i Meltzer 2013.

**INAR:**

W załączniku (*Załącznik 1: Odsetki chorych, utraconych z badania ogółem w próbach klinicznych włączonych do AKL*) przedstawiono informacje na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem w poszczególnych badaniach uwzględnionych w AKL.

**Uwaga 2.**

2. Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 a, b Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono osobno kosztów oraz wyników zdrowotnych dla wszystkich komparatorów możliwych do zastosowania we wnioskowanych wskazaniach, tj. bezzasadnie pominięto Tafen Nasal (budezonid).

**INAR:**

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego oraz analizą efektywności klinicznej, w ramach analizy ekonomicznej jako główny komparator dla furoinianu mometazonu (produkt leczniczy Nasometin®) rozważano propionian flutykazonu. Wybór ten jest również spójny z wnioskami płynącymi z rekomendacji AOTM [10] gdzie jako interwencję alternatywną dla propionianu flutykazonu Agencja wskazała furoinian mometazonu. W analizie ekonomicznej przedstawiono najważniejsze argumenty przemawiające za przyjęciem wskazanej terapii jako technologii opcjonalnej (str. 8-9).

Budezonid stanowił komparator dodatkowy, analizowany jedynie pod warunkiem dostępności badań head to head spełniających kryteria włączenia do przeglądu, co wielokrotnie podkreślano w analizach:

- „w przypadku identyfikacji badań typu head to head bezpośrednio porównujących furoinian mometazonu z budezonidem przeprowadzone zostanie porównanie z dodatkowym komparatorem” (str. 40 analizy problemu decyzyjnego),
- „uznano, iż budezonid ze względu na niewielkie udziały w rynku refundowanych GKS stosowanych donosowo w Polsce stanowił będzie dodatkowy komparator, a przeprowadzenie analizy porównawczej dotyczącej efektywności klinicznej tego porównania zależne będzie od dostępności badań bezpośrednio porównujących furoinian mometazonu z budezonidem, spełniających kryteria włączenia do analizy” (str. 28 analizy efektywności klinicznej).

Należy jednak podkreślić, iż w wyniku systematycznego przeszukiwania nie zidentyfikowano badań typu head to head porównujących efektywność kliniczną furoinianu mometazonu z budezonidem spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla żadnej z wnioskowanych populacji. W trzech odnalezionych badaniach RCT zastosowana dawka budezonidu była istotnie niższa niż rekomendowana dawka podstawowa, a próba kliniczna *Agertoft 1999* [2] z odpowiednią dawką nie zawierała oceny skuteczności. Zatem przeprowadzenie analizy ekonomicznej (w tym wybór techniki analitycznej) dla porównania z budezonidem było niemożliwe z uwagi na brak odpowiednich danych.

Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż Rozporządzenie Ministra Zdrowia o „minimalnych wymaganiach” nie wskazuje wymogu, jakoby przedłożone wraz z wnioskiem analizy HTA musiały zawierać porównanie z wszystkimi komparatorami możliwymi do zastosowania we wnioskowanych wskazaniach.

W związku z powyższym autorzy analizy ekonomicznej podtrzymują stanowisko odnośnie wyboru komparatora i zasadności nieprzedstawiania kosztów i wyników zdrowotnych dla budezonidu.

Pomimo powyższego, autorzy analizy przeprowadzili obliczenia, których dotyczy niniejsza uwaga AOTMiT, uwzględniając tym samym możliwą sytuację podtrzymania przez AOTMiT stanowiska dotyczącego pominięcia budezonidu jako komparatora.

Włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badanie *Agertoft 1999* [2] (MOM vs BUD) wykazało istotne statystycznie różnice średnich zmian w ocenie szybkości wzrostu kończyny dolnej ocenianego w okresie 2-tygodniowym leczenia na korzyść mometazonu, natomiast nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w ocenie wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Ponadto zgodnie z analizą kliniczną budezonid cechuje się najwyższą biodostępnością sięgającą 33% przy podaniu donosowym, podczas gdy biodostępność propionianu flutykazonu wynosi <2,0% podanej dawki. Wnioski te potwierdzają wyniki opublikowanego przez *Schafer 2011* [13] przeglądu systematycznego, różnicującego wybór rodzaju donosowego GKS bazując na ich skuteczności i bezpieczeństwie. Wskazują one, iż najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa wykazuje furoinian mometazonu, następnie propionian flutykazonu, a najmniej korzystny – budezonid.

Pomimo przytoczonych argumentów dowodzących wyższości mometazonu nad budezonidem, w ramach obliczeń dodatkowych przyjęto bardziej konserwatywne założenie i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, uznając tym samym, iż donosowe GKS są równie skuteczne, o czym świadczy zakwalifikowanie do tej samej grupy limitowej. Z uwagi na brak badań RCT włączonych do głównej części analizy klinicznej odstąpiono od przedstawienia wyników zdrowotnych.

W poniższej tabeli zestawiono dane wykorzystane do przeprowadzenia oceny opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Nasometin® w porównaniu do budezonidu (Tafen Nasal®).

Parametr modelu	Wartość w analizie	Komentarz/ uzasadnienie
<i>Parametry kosztowe</i>		
perspektywa NFZ	0,0019	-

Parametr modelu	Wartość w analizie	Komentarz/ uzasadnienie	
Koszt jednostkowy produktu leczniczego Nasometin® (za 1 µg)	perspektywa wspólna 0,0039		
Koszt jednostkowy budesonidu (za 1 µg)	perspektywa NFZ 0,0009 perspektywa wspólna 0,0018	Na podstawie danych z <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia</i> .	
<i>Pozostałe parametry</i>			
Dawkowanie kortykosteroidów	Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa/ leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat	leczenie początkowe: MOM: 200 µg BUD: 400 µg leczenie podtrzymujące: MOM: 100 µg BUD: 200 µg	
	Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa/ leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci do 11 lat	leczenie początkowe: MOM: 100 µg BUD: 400 µg leczenie podtrzymujące: MOM: 100 µg BUD: 200 µg	Dawkowanie wyznaczono w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych Nasometin® i Tafen Nasal®
	Leczenie polipów nosa	leczenie początkowe: MOM: 200 µg BUD: 400 µg leczenie podtrzymujące: MOM: 200 µg BUD: 200 µg	
Perspektywa	NFZ, wspólna (pacjent+NFZ)	Perspektywa determinowana jest przez <i>Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych</i> .	
Horyzont czasowy w modelu	1 miesiąc (30 dni): 15 dni – leczenie początkowe, 15 dni – leczenie podtrzymujące	Przyjęto, że zastosowany okres jest odpowiedni do odzwierciedlenia istotnych różnic w kosztach występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. Należy również zauważyć, że wydłużenie horyzontu nie wpłynęłoby istotnie na wnioski jakościowe płynące z analizy ekonomicznej.	
Stopa dyskontowa	Koszty 0%, efekty 0%	Horyzont czasowy nie przekracza roku.	
Współczynnik <i>compliance</i>	100%	Z uwagi na brak danych dotyczących parametru <i>compliance</i> przyjęto go na poziomie 100%. Ze względu na brak różnicy w efektach terapii z udziałem rozważanych technologii medycznych zmiana wartości nie wpłynie na wnioski płynące z analizy.	

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	MOM	BUD	MOM	BUD
Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat				
Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	MOM	BUD	MOM	BUD
Koszt leczenia [PLN]	■	7,91	■	15,83
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Progowa cena zbytu netto leku Nasometin® [PLN]		16,66		16,66
<b>Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku do 11 lat</b>				
<b>Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku do 11 lat</b>				
Koszt leczenia [PLN]	■	7,91	■	15,83
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Progowa cena zbytu netto leku Nasometin® [PLN]		Nieosiągalna*		27,52
<b>Leczenie polipów nosa u dorosłych</b>				
Koszt leczenia [PLN]	■	7,91	■	15,83
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Progowa cena zbytu netto leku Nasometin® [PLN]		11,23		11,24

\*zmiana ceny zbytu netto nie wpływa na maksymalny koszt ponoszony przez płatnika określony przez wysokość limitu finansowania dla MOM w przypadku zakwalifikowania go do grupy limitowej 196.0 (wpływa tylko na dopłatę świadczeniobiorcy)

### Uwaga 3.

3. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, AE nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych oraz wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną i opcjonalne, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych. (§ 5. ust. 6 pkt 1, 2 Rozporządzenia). Ponadto nie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: AE nie zawiera oszacowania wartości CUR dla budezonidu i propionianu flutykazonu oraz wartości CUR dla technologii wnioskowanej, przede wszystkim zaś nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto, przy której wartości CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższa od najniższej z wartości tego wskaźnika dla technologii opcjonalnych.

### INAR:

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej przyjęto, że furoinian mometazonu (MOM) i propionianu flutykazonu (FLU) są równie skuteczne oraz porównywalnie bezpieczne w zakresie punktów końcowych istotnych w przebiegu choroby, w związku z czym w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzona została analiza minimalizacji kosztów.

Należy jednak podkreślić, że zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne *Meltzer 2005* [7] wskazujące, iż istnieją różnice w zakresie zarówno preferencji jak również własności farmakokinetycznych pomiędzy MOM

a FLU, które znajdują swoje odzwierciedlenie w efektywności leczenia furoinianem mometazonu. Leczenie MOM jest bardziej preferowane przez pacjentów ze względu na brak przykrych doznań smakowych, które zaobserwowano podczas terapii propionianem flutykazonu. Z kolei w próbie klinicznej *Mandl 1997* [8] wykazano, że ogólna kondycja pacjentów z całorocznym nieżytem nosa poddanych leczeniu MOM w ocenie lekarzy była istotnie lepsza niż chorych poddanych leczeniu FLU. Ponadto, zgodnie z badaniem *Mak 2013* [6] podanie MOM w populacji dzieci z całorocznym nieżytem nosa związane jest z istotnie większą poprawą w zakresie redukcji nasilenia objawów nosowych w porównaniu z grupą przyjmującą FLU. W związku z tym należy stwierdzić, że dla porównania MOM vs FLU nie zachodzą okoliczności, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach.

W związku z powyższym autorzy analizy ekonomicznej podtrzymują uzasadnienie przedstawione w tekście analizy ekonomicznej (rozdział 1.8 analizy ekonomicznej), według którego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Pomimo powyższego, autorzy analizy przeprowadzili obliczenia CUR, uwzględniając tym samym możliwą sytuację podtrzymania przez AOTMiT stanowiska dotyczącego zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji. Należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na brak różnicy w efektach terapii z udziałem rozważanych technologii medycznych powyższe oszacowania nie wnoszą do analizy nowych wyników oraz nie wpłyną na wnioskowanie. W szacunkach dotyczących współczynników koszt/efekt CUR, efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu ramion, a zatem cena zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero będzie tożsama z ceną zbytu netto, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii opcjonalnej.

Wartość użyteczności dla chorych z populacji docelowej (0,956) zaczerpnięto z publikacji *Poole 2014* [11].

Poniższe tabele przedstawiają wyniki analizy progowej według kryterium kosztów uzyskania efektu zdrowotnego (zgodnie z art. 13. Ustawy o refundacji).

## Analiza progowa – perspektywa NFZ

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	EAN	Technologia opcjonalna			Nasometin®				
			Koszt [PLN]	QALY	CUR	Koszt [PLN]	QALY	CUR	CZN progowa	
<b>Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat</b>										
Budesonidum	Tafen Nasal	5909990849611	■	0,0786	■	8,72	0,0786	111,02	16,66	16,66
	Fanipos	5909990570720	■	0,0550	■	8,14	0,0550	148,03	19,20	19,20
Fluticasonum	Flixonase	5909990294817	■	0,0550	■	8,14	0,0550	148,03	19,20	19,20
	Flixonase	5909990933839	■	0,0550	■	8,14	0,0550	148,03	19,20	19,20
<b>Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku do 11 lat</b>										
Budesonidum	Tafen Nasal	5909990849611	■	0,0786	■	5,82	0,0786	74,01	Nieosiągalna*	Nieosiągalna*
	Fanipos	5909990570720	■	0,0550	■	4,07	0,0550	74,01	19,20	19,20
Fluticasonum	Flixonase	5909990294817	■	0,0550	■	4,07	0,0550	74,01	19,20	19,20
	Flixonase	5909990933839	■	0,0550	■	4,07	0,0550	74,01	19,20	19,20
<b>Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat</b>										
Budesonidum	Tafen Nasal	5909990849611	■	0,0786	■	8,72	0,0786	111,02	16,66	16,66
	Fanipos	5909990570720	■	0,2200	■	32,57	0,2200	148,03	19,20	19,20
Fluticasonum	Flixonase	5909990294817	■	0,2200	■	32,57	0,2200	148,03	19,20	19,20
	Flixonase	5909990933839	■	0,2200	■	32,57	0,2200	148,03	19,20	19,20
<b>Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku do 11 lat</b>										
Budesonidum	Tafen Nasal	5909990849611	■	0,0786	■	5,82	0,0786	74,01	Nieosiągalna*	Nieosiągalna*
	Fanipos	5909990570720	■	0,0733	■	5,43	0,0733	74,01	19,20	19,20
Fluticasonum	Flixonase	5909990294817	■	0,0733	■	5,43	0,0733	74,01	19,20	19,20
	Flixonase	5909990933839	■	0,0733	■	5,43	0,0733	74,01	19,20	19,20
<b>Leczenie polipów nosa u dorosłych</b>										
Budesonidum	Tafen Nasal	5909990849611	■	0,0786	■	11,63	0,0786	148,03	11,23	11,23
Fluticasonum	Flixonase	5909990294817	■	0,2200	■	32,57	0,2200	148,03	Nieosiągalna*	Nieosiągalna*

Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	EAN	Technologia opcjonalna			Nasometin®			
			Koszt [PLN]	QALY	CUR	Koszt [PLN]	QALY	CUR	CZN progowa
	Flixonase	5909990933839	■	0,2200	■	32,57	0,2200	148,03	Nieosiągalna*
	Flixonase Nasale	5909990933822	■	0,1100	■	16,28	0,1100	148,03	Nieosiągalna* Nieosiągalna*

\*zmiana ceny zbytu netto nie wpływa na maksymalny koszt ponoszony przez płatnika określony przez wysokość limitu finansowania dla MOM w przypadku zakwalifikowania go do grupy limitowej 196.0 (wpływa tylko na dopłatę świadczeniobiorcy)

Analiza progowa – perspektywa wspólna

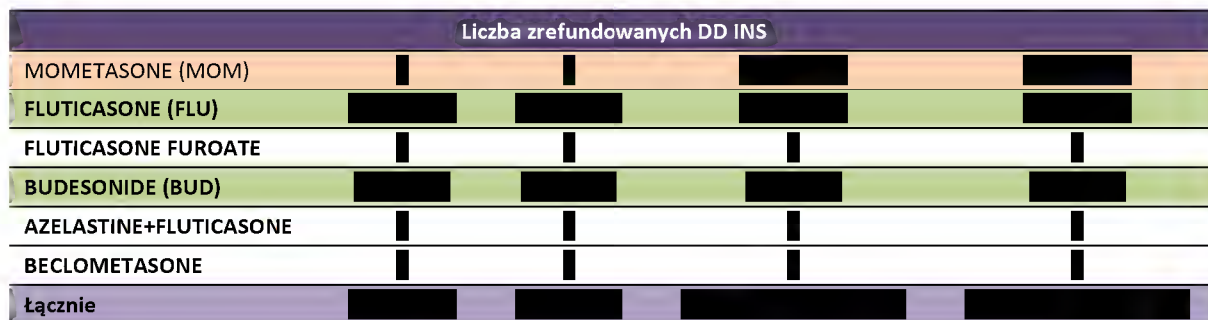
Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	EAN	Technologia opcjonalna			Nasometin®			
			Koszt [PLN]	QALY	CUR	Koszt [PLN]	QALY	CUR	CZN progowa
<b>Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat</b>									
Budesonidum	Tafen Nasal	5909990849611	■	0,0786	■	17,45	0,0786	222,13	16,66
	Fanipos	5909990570720	■	0,0550	■	16,29	0,0550	296,17	19,18
Fluticasonum	Flixonase	5909990294817	■	0,0550	■	16,29	0,0550	296,17	22,38
	Flixonase	5909990933839	■	0,0550	■	16,29	0,0550	296,17	19,22
<b>Leczenie objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku do 11 lat</b>									
Budesonidum	Tafen Nasal	5909990849611	■	0,0786	■	11,64	0,0786	148,08	27,52
	Fanipos	5909990570720	■	0,0550	■	8,15	0,0550	148,08	19,18
Fluticasonum	Flixonase	5909990294817	■	0,0550	■	8,15	0,0550	148,08	22,38
	Flixonase	5909990933839	■	0,0550	■	8,15	0,0550	148,08	19,22
<b>Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 12 lat</b>									
Budesonidum	Tafen Nasal	5909990849611	■	0,0786	■	17,45	0,0786	222,13	16,66
	Fanipos	5909990570720	■	0,2200	■	65,16	0,2200	296,17	19,18
Fluticasonum	Flixonase	5909990294817	■	0,2200	■	65,16	0,2200	296,17	22,38
	Flixonase	5909990933839	■	0,2200	■	65,16	0,2200	296,17	19,22
<b>Leczenie objawów całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku do 11 lat</b>									



Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego	EAN	Technologia opcjonalna			Nasometin®				
			Koszt [PLN]	QALY	CUR	Koszt [PLN]	QALY	CUR	CZN progowa	
Budesonidum	Tafen Nasal	5909990849611	█	0,0786	█	11,64	0,0786	148,08	27,52	27,52
	Fanipos	5909990570720	█	0,0733	█	10,86	0,0733	148,08	19,18	
	Flixonase	5909990294817	█	0,0733	█	10,86	0,0733	148,08	22,38	19,23
	Flixonase	5909990933839	█	0,0733	█	10,86	0,0733	148,08	19,22	
<b>Leczenie polipów nosa u dorosłych</b>										
Budesonidum	Tafen Nasal	5909990849611	█	0,0786	█	23,27	0,0786	296,17	11,24	11,24
	Flixonase	5909990294817	█	0,2200	█	65,16	0,2200	296,17	36,11	31,53
Fluticasonum	Flixonase	5909990933839	█	0,2200	█	65,16	0,2200	296,17	31,38	
	Flixonase Nasale	5909990933822	█	0,1100	█	32,58	0,1100	296,17	55,26	55,26







\*Kolorem zielonym oznaczono aktualnie refundowane leki z grupy INS, kolorem pomarańczowym produkt Nasometin®

\*\* Zmiana procentowa obliczona, jako iloraz liczby pacjentów (odpowiednio liczby zrefundowanych DD) w ramach scenariusza „nowego” względem liczby pacjentów (odpowiednio liczby zrefundowanych DD) w ramach scenariusza „istniejącego”

W celu wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów leczonych INS w kolejnych latach horyzontu przyjęto następujące założenia w modelu BIA [9]:

- łączną liczbę osób leczonych INS („pacjentoterapii”) w pierwszym roku refundacji wyznaczono w oparciu o logarytmiczną linię trendu (średnia dla okresu 07.2016-06.2017) dopasowaną do danych o liczbie pacjentów leczonych INS w okresie 06.2013-07.2015.
- Rokroczny wzrost łącznej liczby leczonych INS na poziomie **10,25%** – analogicznie, jak miało to miejsce w okresie 07.2013 - 06.2015.

Ze względu na zbiorcze rozważenie w modelu BIA rynku leków refundowanych oraz dostępnych na rynku prywatnym zarzuty ze strony analityków AOTMiT dotyczące potencjalnego zaniżania liczebności populacji docelowej wydają się bezpodstawne.

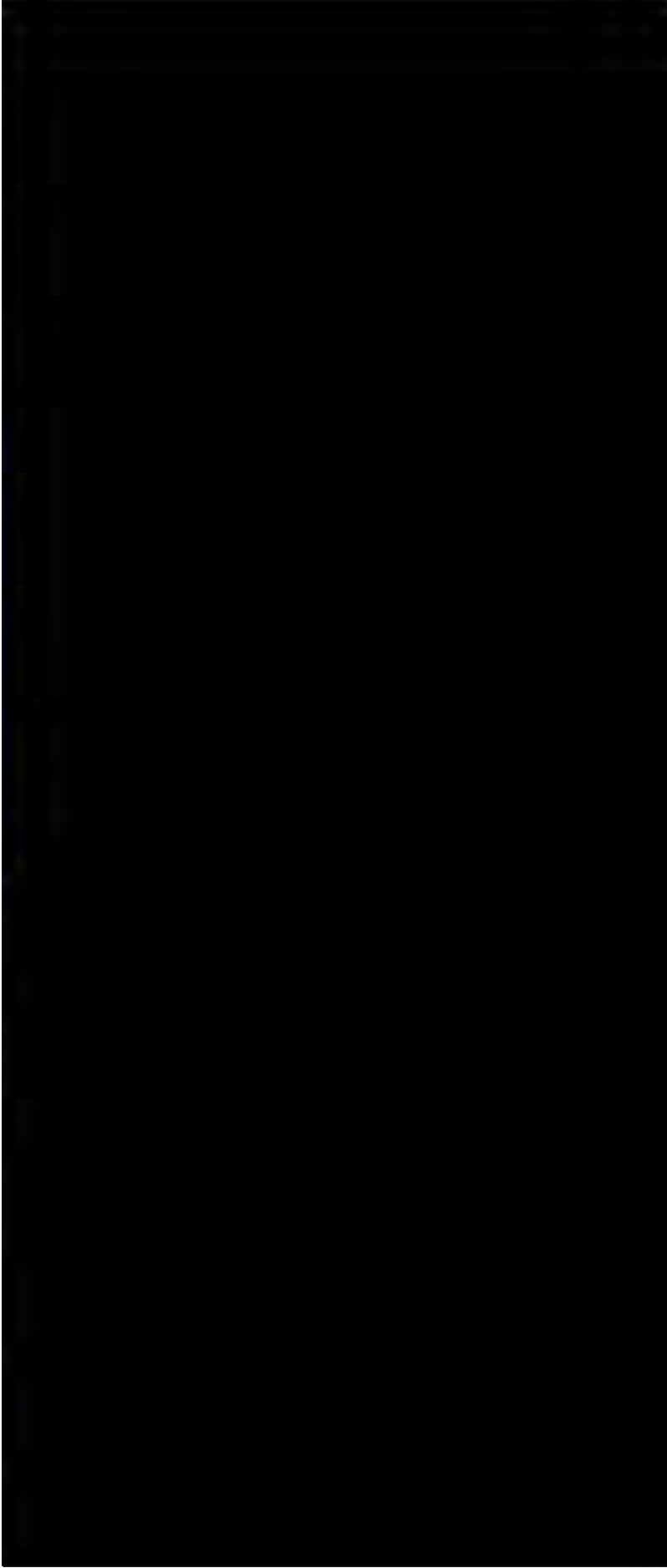
Ponadto w ramach analizy BIA rozważono sytuację na rynku refundowanych inhibitorów pompy protonowej (IPP) po objęciu refundacją produktów zawierających ezomeprazol:

- Po wprowadzeniu refundacji leku Helides (esomeprazol) oraz jego odpowiedników, pomimo znaczącej liczby refundowanych DDD esomeprazolu, łączna liczba refundowanych DDD IPP nie uległa znaczącej zmianie, co potwierdza wcześniejsze przypuszczenia o braku wpływu wprowadzenia refundacji esomeprazoli na łączną liczbę refundowanych DDD IPP (patrz **Rysunek 1**).

Przykład grupy limitowej 2.0 potwierdza słuszność poczynionych założeń w ramach analizy BIA [9] odnośnie przejmowania przez refundowane **MOM** udziałów w rynku pozostałych refundowanych **INS**.



Rysunek 1. Łączna miesięczna sprzedaż leków z grupy limitowej 2.0 (IPP)



[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]



## ZAŁĄCZNIKI

**Załącznik 1: Odsetki chorych, utraconych z badania ogółem w próbach klinicznych włączonych do AKL**

Tabela 3. Odsetki chorych, utraconych z badania ogółem w próbach klinicznych włączonych do AKL

Badanie (nazwa)	Interwencje	n/N (%)
<i>Agertoft 1999</i>	MOM	0/22 (0,0)
	BUD	0/22 (0,0)
<i>Baena-Cagnani 2010</i>	MOM	8/190 (4,0)
	PLC	7/191 (4,0)
<i>Ehnhage 2009</i>	FLU	0/30 (0,0)
	PLC	3/38 (7,9)
<i>Filipovic 2007</i>	MOM	Brak danych
	FLU	Brak danych
<i>Gupta 2004</i>	MOM	Brak danych/AE 0/36 (0,0)
	FLU	Brak danych/ AE: 0/36 (0,0)
<i>Holmberg 1997</i>	FLU	4/19 (21,0)
	PLC	7/18 (39,0)
<i>Jankowski 2009</i>	FLU	12/81 (15,0)
	PLC	19/81 (23,0)
<i>Keith 2000</i>	FLU	1/52 (1,9)
	PLC	5/52 (9,6)
<i>Lund 1998</i>	FLU	3/10 (30,0)
	PLC	4/9 (44,4)
<i>Lundblad 2001</i>	MOM	Brak danych
	PLC	Brak danych
<i>Mandi 1997</i>	MOM	166/181 (91,0)
	FLU	162/183 (88,0)
<i>Meltzer 2005</i>	MOM	Brak danych

Badanie (nazwa)	Interwencje	n/N (%)
	PLC	Brak danych
<i>NCT00783224 (Study P04512)</i>	MOM	1/143 (7,0)
	FLU	2/142 (14,1)
<i>NCT01386125</i>	MOM	25/375 (26,7)
	PLC	37/373 (9,9)
<i>Penttilä 2000</i>	FLU	1/48 (2,1)
	PLC	5/47 (10,6)
<i>Small 2005</i>	MOM	14/115 (12,2)
	PLC	22/117 (18,8)
<i>Stjarne 2006 (1)</i>	MOM	8/102 (8,0)
	PLC	19/106 (18)
<i>Stjarne 2006 (2)</i>	MOM	19/153 (12,4)
	PLC	44/145 (30,3)
<i>Study P0633AM1</i>	MOM	4/80 (5,0)

## Załącznik 2: Uaktualnione wyniki analizy BIA

### 2.1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (stan aktualny). Uaktualnione oszacowania dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie MS Excel (plik *BIA\_Nasometin\_22.12.2015.xlsx*). Wyniki, wyrażone w wartościach bezwzględnych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.



## 2.1.1. Analiza podstawowa – perspektywa pacjenta

Poniższa tabela jest zestawieniem oszacowanych całkowitych wydatków z perspektywy pacjenta na leczenie objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz polipów nosa z udziałem kortykosteroidów donosowych oraz wydatki inkrementalne w przypadku umieszczenia produktu leczniczego Nasometin® w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leku dostępnego w aptece na receptę (odpłatność 50%) od lipca 2016 roku.

Tabela 4. Wpływ refundacji preparatu Nasometin® na wydatki z perspektywy pacjenta

Stan aktualny (07.2015-06.2016)		Rok	Scenariusz istniejący (07.2016-06.2018)		Scenariusz nowy (07.2016-06.2018)		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Nasometin® [PLN]		Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Nasometin® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Nasometin® [PLN]	
■	■	I rok	■	■	■	■	-16 073 133
		II rok	■	■	■	■	-18 326 559

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Nasometin® w leczeniu SAR/PR oraz polipów nosa w ramach istniejącej grupy limitowej 196.0 roczne wydatki z perspektywy pacjenta na uwzględnione w analizie leki zmniejszyłyby się o około 16,1 mln PLN w I roku refundacji (refundacja począwszy od lipca 2016 roku) oraz o około 18,3 mln PLN w II roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Należy zauważyć, iż wydatki z perspektywy pacjenta na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku zmniejszyłyby się w głównej mierze z powodu znaczącej obniżki aktualnych kosztów ponoszonych na zakup leków zawierających MOM na rynku prywatnym.

## 2.1.2. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek (scenariusz minimalny) lub wzrost (scenariusz maksymalny) wydatków inkrementalnych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia/pacjenta.

### Założenia analizy scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważano zmianę następujących parametrów [9]:

- Scenariusz minimalny:
  - Przejęcie 30% rynku refundowanych leków zawierających BUD;
  - Przejęcie 75,25% rynku refundowanych leków zawierających FLU;
- Scenariusz maksymalny:
  - Brak wprowadzenia refundowanych odpowiedników dla produktu Nasometin®;
  - Przejęcie 11% rynku refundowanych leków zawierających FLU.

### Perspektywa pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy pacjenta.





**Tabela 5. Wpływ refundacji preparatu Nasometin® na wydatki z perspektywy pacjenta**

Rok	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty produktu Nasometin® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty produktu Nasometin® [PLN]	
<b>Analiza podstawowa</b>					
I rok	██████████	█	██████████	██████████	-16 073 133
II rok	██████████	█	██████████	██████████	-18 326 559
<b>Scenariusz minimalny</b>					
I rok	██████████	█	██████████	██████████	-15 922 042
II rok	██████████	█	██████████	██████████	-18 436 066
<b>Scenariusz maksymalny</b>					
I rok	██████████	█	██████████	██████████	-13 691 116
II rok	██████████	█	██████████	██████████	-15 049 480

W przypadku braku wprowadzenia refundacji odpowiedników dla produktu Nasometin® prognozowane oszczędności z perspektywy pacjenta zostają w sposób zauważalny ograniczone, co ma związek z aktualną relatywnie wysoką odpłatnością pacjenta za leki zawierające MOM.

## 2.2. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji furoinianu mometazonu (produkt leczniczy Nasometin®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta dla dwuletniego horyzontu czasowego (okres: lipiec 2016 r. – czerwiec 2018 r.).

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” tj. brak refundacji mometazonu i „nowy” po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Nasometin® w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat.

### Perspektywa płatnika publicznego [9]:

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Nasometin® w leczeniu SAR/PR oraz polipów nosa w ramach istniejącej grupy limitowej 196.0 roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione w analizie leki zwiększyłyby się o około 5,55 mln PLN w I roku (refundacja począwszy od lipca 2016 roku) oraz o około 5,69 mln PLN w II roku refundacji w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. Oszacowane wydatki inkrementalne związane są z refundacją kolejnych produktów leczniczych zawierających mometazon.

Należy zauważyć, iż wprowadzenie refundacji produktu Nasometin® w sposób zauważalny ograniczy wydatki ponoszone przez budżet NFZ na aktualnie refundowane INS. Oszczędności płatnika publicznego wyniosą odpowiednio 5,86 mln PLN w I roku oraz 6,85 mln PLN w II roku refundacji.

### Perspektywa pacjenta – uaktualnione wyniki

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Nasometin® w leczeniu SAR/PR oraz polipów nosa w ramach istniejącej grupy limitowej 196.0 roczne wydatki z perspektywy pacjenta na uwzględnione w analizie leki



zmniejszyłyby się o około 16,1 mln PLN w I roku (refundacja począwszy od lipca 2016 roku) oraz o około 18,3 mln PLN w II roku refundacji w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Nasometin® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach


Scenariusz	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok refundacji	II rok refundacji
<b>Perspektywa budżetu NFZ</b>		
Analiza podstawowa	5 548 314	5 686 870
Scenariusz minimalny	4 024 216	4 077 196
Scenariusz maksymalny	8 315 733	9 168 284
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Analiza podstawowa	-16 073 133	-18 326 559
Scenariusz minimalny	-15 922 042	-18 436 066
Scenariusz maksymalny	-13 691 116	-15 049 480

### Wnioski końcowe

Furoinian mometazonu jest jednym z nowoczesnych GSK rekomendowanych do podania donosowo w leczeniu nieżytów oraz polipów błony śluzowej nosa. Wprowadzenie furoinianu mometazonu (produkt leczniczy Nasometin®) do *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz w leczeniu polipów nosa u dorosłych w wieku, co najmniej 18 lat umożliwi szerszy dostęp dla pacjentów do skutecznego i bezpiecznego leczenia przyczyniając się równocześnie do znaczących oszczędności z perspektywy pacjenta oraz nieznacznego wzrostu wydatków płatnika publicznego. Należy również zaznaczyć, iż leczenie mometazonem jest lepiej preferowane przez pacjentów ze względu na brak przykrych doznań smakowych, które zaobserwowano podczas terapii propionian flutyzonu [14]. Ponadto mometazon, jako jedyny posiada zarejestrowane wskazanie do leczenia młodszych pacjentów od 3 roku życia. Nowoczesne donosowe GSK charakteryzują się wyjątkowo niską biodostępnością [9], co z kolei przekłada się na bardzo wysoki profil bezpieczeństwa i możliwość ich przewlekłego stosowania [4,12]. Najniższą biodostępność wśród nowoczesnych donosowych GSK stwierdzono w przypadku furoinianu mometazon (**<0,1%**).

## PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Agertoft L, Pedersen S: Short-term lower leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104: 948-952.
3. Baza Ikar Pro; <http://ikarpro.pl> [data dostępu 22.09..2015]
4. Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Glikokortykosteroidy donosowe w terapii ANN – podobieństwa i różnice; *Alergia*, 2009, 1: 5-9
5. Indeks WHO/ATC; [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [data dostępu 17.09.2015]
6. Mak KK, Ku MS. Comparison of Mometasone Furoate Monohydrate (Nasonex) and Fluticasone Propionate (Flixonase) Nasal Sprays in the Treatment of Dust Mite-sensitive Children with Perennial Allergic Rhinitis. *Pediatrics and Neonatology* (2013) 54, 239-245.
7. Maltzer EO, Bardeas J. A Preference Evaluation Study Comparing the Sensory Attributes of Mometasone Furoate and Fluticasone Propionate Nasal Sprays by Patients with Allergic Rhinitis. *Treat Respir Med* 2005; 4 (4): 289-296.
8. Mandl M, Nolop K. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:370-45.

- 
10. Opinia Rady Przejrzystości nr 283/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję fluticasonum we wskazaniu: nieżyt infekcyjny lub alergiczny nosa, nieżyt trąbki słuchowej powikłany wysiękowym zapaleniem ucha, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego  
[[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/025/ORP/U\\_30\\_488\\_131014\\_opinia\\_283\\_fluticasonum\\_dalsza\\_ref\\_off-label.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_30_488_131014_opinia_283_fluticasonum_dalsza_ref_off-label.pdf)]
  11. Poole C.D., Bannister C.A., Andreasen J.N., Andersen J.S., Currie C.J.; Estimation of health-related utility (EQ-5D index) in subjects with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to evaluate health gain associated with sublingual grass allergen immunotherapy; *Health Qual.Life Outcomes.*; 12; 99; 2014
  12. Rapijko P, Jurkiewicz D. Bezpieczeństwo donosowych glikokortykosteroidów. *Alergoprofil* 2014, Vol. 10, Nr 4, 16-21.
  13. Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology.* 2011;49(3):272-80.
- 