

Przyszowice, 15 maja 2019 r.

Allergopharma-Nexter Sp. z o.o.

44-178 Przyszowice

ul. Graniczna 66

Pan

Prof. dr hab. n. med.

Łukasz Szumowski

Ul. Miodowa 15

00-952 Warszawa

Szanowny Panie Ministrze,

Niniejszym składamy trzy wnioski refundacyjne:

- 1) Wniosek o podwyższenie urzędowej ceny zbytu refundowanego produktu leczniczego Novo-Helisen Depot, wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, zawiesina do wstrzykiwań, 1 zestaw: 3 fiol. 4,5 ml (stężenia 1-3) do leczenia początkowego, EAN 5909990001118
cena zbytu netto dotychczasowa: 330,92 zł, wnioskowana: 754,58 zł;
- 2) Wniosek o podwyższenie urzędowej ceny zbytu refundowanego produktu leczniczego Novo-Helisen Depot, wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, zawiesina do wstrzykiwań, 1 zestaw: 1 fiol. 4,5 ml (stężenie 3) do leczenia podtrzymującego, EAN 5909991047061
cena zbytu netto dotychczasowa: 183,10 zł, wnioskowana: 599,81 zł;
- 3) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Novo-Helisen Depot, wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, zawiesina do wstrzykiwań, 1 zestaw: 2 fiol. 4,5 ml (stężenie 3) do leczenia podtrzymującego, EAN 5909990766871
cena zbytu netto 1 199,61 zł.

Zwracamy się także z prośbą do Ministra Zdrowia o urealnienie dopłaty ryczałtowej do alergenowych terapii odczulających tak, aby odzwierciedlała rzeczywiste najczęstsze dawkowanie w Polsce.

Akceptacja naszych wniosków jest w pełni uzasadniona poniższymi argumentami.

Od września 2018 r. nowy dyrektor finansowy firmy Allergopharma GmbH & Co.KG rozpoczął audyt kosztów i przychodów firmy, którego wyniki konsekwentnie wprowadza w życie mianowany 1 marca 2019 r. nowy prezes¹.

Główną konkluzją audytu była bezwzględna konieczność podwyższenia cen, po jakich Allergopharma sprzedaje produkty Novo-Helisen Depot w Polsce.

¹ <https://www.allergopharma.com/news/details/news/change-in-leadership-at-allergopharma-gmbh-co-kg/>
dostęp 8 maja 2019 r.

To, że składamy wnioski na niecałe dwa miesiące przed wygaśnięciem decyzji refundacyjnej dla jednego z opakowań, wynika z intensywnych i bardzo trudnych negocjacji polskiej spółki Allergopharma-Nexter z prezesem i dyrektorem finansowym Allergopharmy. Stawką było całkowite wyjście z rynku polskiego.

Przepraszamy za zaistniałą sytuację wszystkich obecnych i przyszłych pacjentów Allergopharmy w Polsce i liczymy, że dzięki pozytywnym decyzjom Ministra Zdrowia dostęp do podskórnej immunoterapii alergenowej szczepionkami Novo-Helisen Depot nie ulegnie drastycznemu pogorszeniu.

W swojej działalności Allergopharma wykorzystuje pojęcie docelowego przychodu z opakowania, *target revenue per package (TRP)*. Informuje on o przychodzie z opakowania, który powinien zostać osiągnięty w krajach, gdzie produkt jest sprzedawany. TRP odzwierciedla koszty przygotowania, produkcji i utrzymania jakości, chociaż może nie odzwierciedlać w pełni innych kosztów ani nie zakłada określonego poziomu zysku. Uzyskanie przeciętnie w danym regionie świata, przyjętego docelowego przychodu z opakowania jest niezbędne do zapewnienia ciągłości produkcji.

W załączniku przedstawiamy tabelę z aktualnymi wartościami docelowego przychodu z opakowania (TRP) oraz kalkulacjami przychodu zrealizowanego vs docelowy ze sprzedaży leku Novo-Helisen Depot w Europie, w tym w Polsce.

Z danych zawartych w tabeli wynika, że przy obecnych cenach i wielkościach sprzedaży tylko w pojedynczych krajach (Włochy, Szwajcaria) osiągnąć jest przychód poniżej celu rzędu kilku lub kilkunastu tysięcy złotych. Jednak w każdym z tych krajów osiągnąć jest przychód powyżej docelowego na drugim produkcie, co w efekcie daje pozytywny wynik sprzedaży. Dodatkowo warto wskazać, że dla nowej szczepionki roztoczowej Acaroid zostały zaakceptowane w tych krajach ceny kilkaset złotych wyższe od tych dla Novo-Helisen Depot (ceny odpowiadających opakowań Novo-Helisen Depot vs Acaroid: Włochy 707,42 PLN vs 1 071,85 PLN; 1 166,17 PLN vs 1 714,96 PLN; Szwajcaria 873,24 PLN vs 1 436,42 PLN; 581,91 PLN vs 1 342,50 PLN). Niewielka sprzedaż Novo-Helisen Depot we Włoszech wynika z tego, że administracja szpitali, gdzie ordynowana jest immunoterapia alergenowa, zachęca do przepisywania w pierwszej kolejności finansowanych z budżetu centralnego produktów zarejestrowanych, chociaż są to znacznie droższe alergenowe immunoterapie podjęzykowe, w postaci tabletek. Dopiero przy jednoznacznych wskazaniach klinicznych stosowane są finansowane z budżetu regionalnego podskórne szczepionki odczulające na indywidualne zamówienie (*named patient products*).

Przy obecnych cenach i sprzedażach w Polsce, przychód zrealizowany jest bardzo mocno poniżej docelowego, na poziomie prawie -5 mln zł przy opakowaniu podstawowym i ponad -25 mln zł przy podtrzymującym.

Biorąc pod uwagę, że w Polsce sprzedaje się 96% i 97% całkowitej produkcji na analizowane rynki odpowiednio dla terapii podstawowej i podtrzymującej, widać bardzo wyraźnie, że łączny przychód vs docelowy w analizowanym regionie jest niemożliwy do zaakceptowania, podobnie jak obecne ceny w Polsce i to nawet kosztem wykluczenia z refundacji.

Wnioskowane ceny w refundacji w Polsce są na poziomie nieco poniżej docelowego (wartości ujemne przychodu vs docelowy przy prognozowanej sprzedaży), dają jednak dodatni łączny wynik we wszystkich analizowanych krajach, co jest niezbędnym warunkiem utrzymania ciągłości produkcji.

Skoro piszemy o konieczności podwyższenia cen nawet kosztem wykluczenia z refundacji, to chcemy przedstawić ceny zbytu netto, po których jesteśmy w stanie zapewnić lek Novo-Helisen Depot pacjentom w Polsce poza refundacją.

Te ceny zbytu netto poza refundacją wynoszą:

698,85 zł dla opakowania podstawowego 3 fiołki 4,5 ml,
583,09 zł dla opakowania podtrzymującego 1 fiołka 4,5 ml,
1166,17 zł dla opakowania podtrzymującego 2 fiołki 4,5 ml.

Są one na poziomie istotnie niższym od tych wnioskowanych w refundacji, bo przewidujemy, że na pokrycie w całości ceny detalicznej stać będzie ok. 3% obecnych pacjentów, a więc rozmiar przychodu poniżej celu będzie podobny, jak przy wyższych cenach w refundacji i zapewniony będzie dodatni wynik łączny we wszystkich analizowanych krajach.

Obliczone przy marżach jak w refundacji, ceny detaliczne poza refundacją wynoszą odpowiednio 824,80 zł, 690,25 zł i 1 367,47 zł. Dla dobra pacjentów będziemy wdzięczni, jeśli hurtownie farmaceutyczne i kierownicy aptek potraktują je jako rekomendowane przez firmę do zastosowania w obrocie, gdyby Minister Zdrowia odrzucił nasze wnioski i propozycję.

Warto wskazać, skąd taka determinacja menedżerów wysokiego szczebla Allergopharmy do podwyższenia ceny w Polsce.

W ostatnich kilkunastu latach wprowadzono istotne zmiany przepisów dotyczących szczepionek odczulających, które poważnie zwiększyły koszty ich przygotowania i produkcji (szczegóły poniżej). Ówczesne docelowe przychody na opakowanie (TRP) zostały zrewidowane w górę, aby pokryć to zwiększenie kosztów.

Te zmiany przepisów doprowadziły także innych producentów do rezygnacji ze sprzedaży w Polsce szczepionek odczulających (szczegóły poniżej). Dla leku Novo-Helisen Depot skutkowało to niemal 4,5-krotnym wzrostem sprzedaży opakowania podstawowego 3 fiołki 4,5 ml i prawie 3-krotnym wzrostem sprzedaży opakowania podtrzymującego 1 fiołka 4,5 ml, porównując rok 2018 z 2015. Znając mechanizm obliczania przychodu zrealizowanego vs docelowy, łatwo sobie wyobrazić, jak bardzo tak ogromny wzrost sprzedaży nasilił problem braku realizowania w Polsce docelowego przychodu, zwłaszcza gdy towarzyszyło temu podwyższenie TRP.

Wcześniej stosowane i dopuszczane na rynek głównie na podstawie opinii ekspertów przy ograniczonym nadzorze rejestracyjnym, produkty do immunoterapii alergenowej zostały na początku lat 2000-ych uznane za immunologiczne produkty lecznicze, które podlegają obowiązkowej rejestracji przed wprowadzeniem na rynek Unii Europejskiej z odpowiednimi wymaganiami dla rejestracyjnych danych klinicznych².

² Dyrektywy Parlamentu Europejskiego z lat 1989, 2001, 2003 i 2004, m.in. dyrektywa 2001/83/EC Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych u ludzi

W latach 2006-2007 Europejska Agencja Leków opublikowała wytyczne dotyczące jakości produktów alergenowych³ oraz wytyczne dla badań klinicznych prowadzonych w immunoterapii alergenowej⁴.

Na podstawie rozporządzenia o alergenach terapeutycznych *Therapie-Allergene Verordnung* (TAV)⁵ od listopada 2011 r. na rynek niemiecki można wprowadzać tylko preparaty zarejestrowane lub dla których producent złożył wnioski o rejestrację przed grudniem 2010 r. Dopuszczano złożenie wniosku bez wymaganych badań klinicznych z deklaracją o ich uzupełnieniu w trakcie rejestracji. Na 6654 składy alergenowe różnych producentów złożono tylko 123 wnioski, z których część była nadal rozpatrywana w 2018 r.⁶

Program badań klinicznych dla produktów immunoterapii swoistej jest szczególnie kosztowny⁷ i może trwać 7-10 lat⁸. Poza klasycznymi wymaganiami podwójnego zaślepienia, kontroli placebo, obserwacji przed leczeniem i odpowiedniej liczności, niezbędna jest długoletnia obserwacja dla stwierdzenia efektu odczulania w 2. i 3. roku terapii oraz trwałego efektu po zakończeniu terapii, w tym modyfikacji przebiegu choroby (profilaktyka astmy i nowych uczuleń). Nie dopuszczono możliwości ekstrapolacji wyników badań u dorosłych na dzieci, a wymagane badania u dzieci można rozpocząć dopiero po potwierdzeniu skuteczności i bezpieczeństwa u dorosłych i po akceptacji pediatrycznego planu badawczego przez Komitet Pediatryczny EMA⁹.

Aby spełnić te podwyższone wymogi dla badań klinicznych, w latach 2005-2019 Allergopharma zainwestowała na terenie Polski 112 mln zł w 20 klinicznych projektów badawczych z udziałem 1897 pacjentów. Aktualnie w 50 ośrodkach w Polsce są prowadzone badania kliniczne nowej szczepionki w formie alergoidu roztocowego Acaroid oraz terapii wyższym stężeniem szczepionki Allergovit.¹⁰

Spełnianie najwyższych standardów jakościowych wymaga odpowiednich ciągów produkcyjnych lub wręcz uruchamiania nowych linii produkcyjnych oraz rozbudowanego systemu kontroli jakości.

W dziale kontroli jakości firmy Allergopharma pracuje obecnie ponad 100 wysokiej klasy specjalistów. Uruchomiona w marcu 2017 r. nakładem 42 mln euro nowa fabryka Allergopharmy w Reinbek niedaleko Hamburga ma pomieszczenie czyste o powierzchni 2000 mkw., gdzie w całkowicie kontrolowanych sterylnych warunkach są produkowane nasze szczepionki.¹¹

Wobec rosnących wymogów skapitulowała większość firm oferujących produkty immunoterapii alergenowej refundowane w Polsce. Od połowy 2016 r. nie było już praktycznie w refundacji szczepionek Phostal firmy Stallergenes, zarówno z alergenami kurzu domowego jak i pyłkami roślin.

³ Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues EMEA/CHMP/BWP/304831/2007

⁴ Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy EMA/CHMP/EWP/18504/2006

⁵ Therapie-Allergene Verordnung Bundesgesetzblatt Jahrgang 2008 Teil I Nr. 51

⁶ Jahnz-Różyk K, Kupczyk M. Europejskie i polskie regulacje prawne dotyczące stosowania immunoterapii alergenowej (AIT) u dzieci i dorosłych. *Alergologia Polska* 2018; 5, 2: 73–79

⁷ Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy*. 2018;73:64–76.

<https://doi.org/10.1111/all.13266>

⁸ Jahnz-Różyk 2018

⁹ Dyrektywa 1901/2006/EC dotycząca produktów leczniczych dla dzieci

¹⁰ Oświadczenie dotyczące działalności badawczo-rozwojowej i inwestycyjnej firmy Allergopharma GmbH & Co. KG, producenta preparatów Allergovit i Novo-Helisen Depot; załącznik do wniosków refundacyjnych

¹¹ <https://www.allergopharma.com/news/details/news/allergopharma-opens-new-biopharmaceutical-production-in-reinbek/> dostęp 8 maja 2019 r.

W 2015 r. wypadły z refundacji szczepionki z alergenami pyłków roślin Catalet firmy Biomed Kraków, a w 2017 r. szczepionki Pollinex firmy Allergy Therapeutics.

W odniesieniu do efektywności immunoterapii alergenowej prof. Marek Jutel, kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wskazuje, że u ok. 30-40% pacjentów dochodzi do całkowitego ustąpienia objawów i wyleczenia z alergii. Kolejną dużą grupę stanowią chorzy, u których metoda ta prowadzi do znacznej poprawy stanu zdrowia i złagodzenia objawów choroby alergicznej. U ok. 20% odczulanych osób nie uzyskujemy zadowalających efektów, ale często nie wiemy, czy przyczyną było nieprawidłowe zakwalifikowanie ich do leczenia, źle dobrana szczepionka, czy oporność na to leczenie.¹²

Wg prof. Piotra Kuny, kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, immunoterapię warto refundować, gdyż może przynieść oszczędności systemowi ochrony zdrowia [i przynosi, gdyż immunoterapia podskórna jest refundowana i stosowana – dopisek własny]: (1) obniża inne koszty związane z chorobami alergicznymi, np. wydatki na leki przeciwalergiczne, (2) poprawia się produktywność chorych i spada liczba dni ich nieobecności w pracy, (3) dzieci odczulane szczepionką antyalergiczną dwa razy rzadziej zapadają na infekcje wirusowe, co redukuje liczbę wizyt lekarskich i absencji rodziców w pracy, a (4) leczenie immunoterapią swoistą chorych z alergicznym nieżytem nosa 2,5-krotnie zmniejsza ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej.¹³

Prof. Ioana Agache, prezydent Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergy and Clinical Immunology - EAACI) podkreśla, że zadaniem immunoterapii alergenowej jest nauczanie układu odpornościowego tolerancji na alergen, na który pacjent jest uczulony i który wywołuje u niego objawy choroby alergicznej. Muszą być spełnione dwa warunki: konieczne jest powtarzanie oraz czas, by utrwalić to, czego układ odpornościowy się nauczył. Dlatego dawki szczepionki alergenowej musimy pacjentowi podawać regularnie i musimy to robić minimum przez trzy lata, gdyż z badań wynika, że krótsze stosowanie immunoterapii nie daje długotrwałych efektów.¹⁴

Prof. Rafał Pawliczak z Katedry Alergologii, Immunologii i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, uważa, że spodziewany brak współpracy pacjenta powinien być przeciwwskazaniem do immunoterapii bez względu na drogę podania¹⁵. Charakterystyka produktu leczniczego Novo-Helisen Depot nie wyklucza formalnie z terapii pacjentów niedostatecznie stosujących się do zaleceń lekarskich, chociaż zaleca u nich szczególną ostrożność¹⁶.

¹² Wypowiedź prof. Marka Jutela, opublikowana 14 kwietnia 2019 r., źródło:

<http://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Odczulanie-to-jedyna-metoda-ktora-moze-wyleczyc-z-alergii-bezpieczna-i-oplaczalna,193869,8,2.html> dostęp 8 maja 2019 r.

¹³ Wypowiedź prof. P. Kuny, podczas debaty pt. "Alergologia - najważniejsze wyzwania", która odbyła się w Warszawie w marcu, źródło: <http://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Odczulanie-to-jedyna-metoda-ktora-moze-wyleczyc-z-alergii-bezpieczna-i-oplaczalna,193869,8,2.html> dostęp 8 maja 2019 r.

¹⁴ Wypowiedź dla PAP, opublikowana 14 kwietnia 2019 r., źródło: <http://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Odczulanie-to-jedyna-metoda-ktora-moze-wyleczyc-z-alergii-bezpieczna-i-oplaczalna,193869,8,2.html> dostęp 8 maja 2019 r.

¹⁵ Pawliczak R. Drogi podania, SLIT vs SCIT, compliance w SIT. Materiały z kursu.

¹⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego Novo-Helisen Depot.

Stosowanie się do zaleceń lekarza może być rzeczywiście wyzwaniem przy immunoterapii swoistej niezależnie od produktu i drogi podania. Z analizy praktyki klinicznej dla 3637 pacjentów, u których w Niemczech w latach 2007-2011 stosowano podskórną immunoterapię alergenami roztopczy kurzu domowego, wynika, że pierwszy rok terapii ukończyło 65% pacjentów, drugi – 62%, a trzeci – 45%¹⁷.

Chociaż nie ma podobnego badania dla warunków polskich, to z wypowiedzi i opinii eksperckich wynika, że sytuacja w Polsce jest lepsza niż w Niemczech. Szacuje się, że prawdopodobnie około 20% pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarskich w Polsce.

Większej liczbie pacjentów niestosujących się do zaleceń lekarskich może sprzyjać bardzo niska obecnie dopłata pacjenta w wysokości 3,20 zł za opakowanie. Pacjenci zwykle nie mają pojęcia, jaką kwotę z ceny detalicznej leku pokrywa NFZ, widzą tylko tą, którą płacą w aptece. Niektórzy z nich mogliby więc uznać, że nie dostali wartościowego leku, o którego efektywne wykorzystanie powinni zadbać, i łatwiej im ulec pokusie niestosowania się do zaleceń.

Proponujemy, aby Minister Zdrowia urealnił dopłatę ryczałtową do immunoterapii alergenowych tak, aby odzwierciedlała rzeczywiste najczęstsze dawkowanie w Polsce.

Zgodnie z art. 6 ust. 3 ustawy o refundacji leków „odpłatność [ryczałtowa] dotyczy jednostkowego opakowania zawierającego nie więcej niż 30 DDD, a w przypadku większej liczby DDD w opakowaniu odpłatność ta zwiększana jest proporcjonalnie do ilorazu liczby DDD w opakowaniu i 30 DDD”.

W przypadku immunoterapii alergenowych DDD nie zostało określone¹⁸. Zgodnie z art. 6 ust. 4 ustawy o refundacji leków „w przypadku leku, dla którego DDD nie zostało określone, [...] odpłatność [ryczałtowa] dotyczy jednostkowego opakowania leku [...] wystarczając[ego] na miesięczną terapię [...]. Zasady zwiększania odpłatności [ryczałtowej] określone w ust. 3 stosuje się odpowiednio.”

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Novo-Helisen Depot i praktyki klinicznej, konsultowanej z prof. Radosławem Gawlikiem z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych Alergologii i Immunologii Klinicznej Wydziału Lekarskiego w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, oszacowaliśmy na ile dni immunoterapii wystarcza każde z trzech opakowań leku.

Przyjęto następujące założenia:

- (1) Pacjentów z wysoką wrażliwością jest ok. 5%.
- (2) Następuje regularne zwiększanie dawki i nie dochodzi do alergicznych reakcji niepożądanych wymuszających zmniejszenie dawki należnej, powtórzenie ostatniej dobrze tolerowanej dawki lub rozpoczęcie ponownie terapii od stężenia 1.
- (3) Dawka indywidualna wynosi 1 ml.
- (4) Po osiągnięciu dawki indywidualnej i stopniowym wydłużaniu przerw między iniekcjami dawka indywidualna jest podawana w odstępach 5-tygodniowych (wartość najczęstsza w praktyce klinicznej, spośród granicznych 4-6 tygodni wskazywanych w ChPL).
- (5) Dla terapii podtrzymującej przy zakończeniu fiołki i konieczności rozpoczęcia nowej fiołki z innej serii wizyta z iniekcją zredukowanej do połowy dawki indywidualnej następuje po 4 tygodniach, po kolejnych 2 tygodniach następuje iniekcja z dawką pośrednią, a na kolejnej

¹⁷ Egert-Schmidt A-M et al. Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany. Patient Preference and Adherence. 24 October 2014

¹⁸ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=V01AA03&showdescription=yes, dostęp 8 maja 2019 r.

wizycie po 2 tygodniach iniekcja z dawką indywidualną. Kolejna wizyta z iniekcją dawki indywidualnej następuje po 4 tygodniach, a następna po 5 tygodniach.

- (6) Przy ostatniej dawce stężenia 3 z fiołki 4,5 ml opakowania początkowego dla pacjentów wrażliwych dochodzi do minimalnej redukcji dawki – zamiast należnych 0,9 ml przyjęto podanie 0,85 ml pozostających do zakończenia fiołki.
- (7) Dla pacjentów wrażliwych pierwsze opakowanie leczenia podtrzymującego 1 fiołka 4,5 ml po zakończeniu opakowania początkowego wystarcza na 42 dni i 5 iniekcji. Kolejne opakowania leczenia podtrzymującego 1 fiołka 4,5 ml wystarczają na 119 dni i 5 iniekcji. W standardowo przebiegającej terapii 3-letniej opakowań leczenia podtrzymującego, które wystarczyły na 42 dni będzie jedno, a takich, które wystarczą na 119, będzie 7. Wartość podana w tabeli dla pacjenta wrażliwego dla opakowania 1 fiołka 4,5 ml (stężenie 3) jest średnią obu czasów stosowania ważoną liczbą opakowań zużytych w dany sposób w ramach standardowej terapii.
- (8) Przy opakowaniu 2 fiołki 4,5 ml ze względu na tożsamość serii obu fiołek pozostające w pierwszej fiołce 0,25 ml przy schemacie dawkowania dla przeciętnego pacjenta oraz 0,5 ml dla wrażliwego pacjenta zostanie podane na najbliższej wizycie i uzupełnione do indywidualnej dawki (1 ml) z drugiej fiołki.
- (9) Ze względu na to, że praktycznie wszystkie powyższe założenia prowadzą do intensywniejszego wykorzystania leku i krótszego oszacowania Miesięcznego Ekwiwalentu Terapii (MET), wartość powstałą z podzielenia liczby dni czasu stosowania opakowania przez 30 zaokrąglono w górę do jedności.

Tabela 1. Obliczenia MET [Miesięcznych Ekwiwalentów Terapii]

Opakowanie leku Novo-Helisen Depot	EAN	Pacjent przeciętny			Pacjent wysoce wrażliwy			Średnia ważona częstością stosowania		Liczba MET po zaokrągleniu w górę do jedności	Liczba iniekcji na rok (dla opakowań leczenia podtrzymującego)
		Czas stosowania [dni]	Liczba wizyt/iniekcji	Częstość stosowania [%]	Czas stosowania [dni]	Liczba wizyt/iniekcji	Częstość stosowania [%]	Czas stosowania [dni]	Liczba wizyt/iniekcji		
3 fioł. a 4,5 ml (stęż.1-3)	5909990001118	105	15	95%	147	22	5%	107	15	4	Nie dotyczy
1 fioł.a 4,5 ml (stęż. 3)	5909991047061	119	5	95%	109	5	5%	119	5	4	15
2 fioł.a 4,5 ml (stęż. 3)	5909990766871	259	9	95%	217	10	5%	257	9	9	12

Z oszacowania w tabeli 1 i rozważań dotyczących sprzedaży i wyznaczania podstawy limitu w grupie 214.2 (szczegóły poniżej) wynikają następujące proponowane dopłaty do poszczególnych opakowań leku Novo-Helisen Depot:

- 12,80 zł dla opakowania podstawowego 3 fiołki 4,5 ml,
- 12,80 zł dla opakowania podtrzymującego 1 fiołka 4,5 ml,
- 28,80 zł dla opakowania podtrzymującego 2 fiołki 4,5 ml.

Oba opakowania do leczenia podtrzymującego są w jednej grupie limitowej 214.2, Alergeny kurzu domowego – produkty do leczenia podtrzymującego.

W analizie wpływu na budżet¹⁹ w scenariuszu pozytywnym²⁰ (gdy Minister Zdrowia podejmie pozytywne decyzje refundacyjne i przyjmie propozycję urealnienia ryczałtów) przyjęliśmy, że podwyższenie urzędowej ceny zbytu leków Novo-Helisen Depot i objęcie refundacją leku Novo-Helisen Depot 2 fiolki 4,5ml następuje od 1 lipca 2019 r. (co wiąże się z terminem wygaśnięcia decyzji dla opakowania 1 fiolka 4,5 ml od 1 lipca 2019 r.).

Umiarkowane zwiększenie dopłaty pacjenta do opakowań dzięki przeliczeniu w oparciu o miesięczne ekwiwalenty terapii (MET) spowoduje, że immunoterapię alergenową będą rozpoczynać pacjenci z wysoką motywacją do jej ukończenia. Przyjęto, że obecnie przy dopłacie pacjenta za opakowanie na poziomie 3,20 zł około 20% pacjentów przerywa i nie kończy terapii. Szacujemy, że przy nowych dopłatach 3/4 tych słabo zmotywowanych pacjentów nie będzie rozpoczynać terapii.

Ze względu na decyzje asortymentowe podjęte globalnie w centrali Allergopharmy, od 1 września 2019 r. nie będą dostarczane na rynek opakowania leku Novo-Helisen Depot 1 fiolka 4,5 ml (stężenie 3). W obrocie pozostanie identyczne w składzie dwufiolkowe opakowanie 2 fiolki 4,5 ml (stężenie 3).

Wyrównanie sprzedaży Novo-Helisen Depot 2 fiolki 4,5 ml wg MET do poziomu, który osiągnąłby Novo-Helisen Depot 1 fiolka 4,5 ml, nastąpi we wrześniu 2019 r.

Upublicznienie informacji o zaprzestaniu dostarczania opakowania 1 fiolka 4,5 ml na rynek i identyczność produktów 1 fiolka 4,5 ml i 2 fiolki 4,5 ml spowodują, że 15% próg do ustalenia podstawy limitu przez Novo-Helisen Depot 2 fiolki 4,5 ml zostanie osiągnięty już w sierpniu 2019 r. Będzie to w takim razie miesiąc, poprzedzający o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia, w którym opakowanie 2 fiolki 4,5 ml zostanie podstawą limitu (art. 15 ust. 4 ustawy o refundacji leków). Oznacza to obwieszczenie na dzień 1 stycznia 2020 r.

Niezależnie od tego, w którym miesiącu opakowanie 2 fiolki 4,5 ml będzie formalnie wskazane jako podstawa limitu, ponieważ jego cena hurtowa za miesięczny ekwiwalent terapii MET jest najniższa spośród 3 analizowanych produktów (po wnioskowanych cenach), to w okresie od 1 lipca do 31 grudnia 2019 r. ma zastosowanie dla opakowania 2 fiolki 4,5 ml art. 15 ust. 6 ustawy o refundacji leków i jego limit finansowania ulegnie obniżeniu do wysokości ceny detalicznej tego leku.

Sytuacja, w której Minister Zdrowia akceptuje nasze wnioski i propozycję, w analizie wpływu na budżet określana jest jako scenariusz pozytywny.

Scenariusz negatywny dotyczy natomiast sytuacji, gdy Minister Zdrowia wszystkie nasze wnioski i propozycję odrzuca.

¹⁹ Wilk N. Analiza wpływu na budżet podwyższenia urzędowej ceny zbytu i objęcia refundacją leków Novo Helisen Depot. Kraków maj 2019

²⁰ W rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku oraz w Wytycznych HTA scenariusz pozytywny nazywa się „nowym”, a negatywny – istniejącym. Trzeba stwierdzić, że obie sytuacje – po decyzjach pozytywnych jak i negatywnych Ministra – będą nowe. W szczególności pozbawienie 22,5 tys. alergików refundowanej immunoterapii alergenami roztoczy kurzu domowego nie ma charakteru „istniejącego”.

Dzięki akceptacji Ministra Zdrowia dla naszych wniosków i propozycji zamiast ich odrzucenia²¹:

- 1) Liczba pacjentów²² objętych immunoterapią alergenami roztoczy kurzu domowego będzie większa o 18,4 tys. w najbliższym i kolejnym okresie 12-miesięcznym²³.
- 2) Kwota refundacji będzie większa o 38,2 (36,0-40,5)²⁴ mln zł w najbliższym i o 37,9 (35,7-40,1) mln zł w kolejnym okresie 12-miesięcznym.
- 3) Przy oszacowaniach efektywności podanych przez prof. M. Jutela²⁵ i bardzo konserwatywnych założeniach (samoistne ustąpienie objawów u 5% nieleczonych pacjentów, pominięcie pacjentów ze znaczną poprawą i pominięcie zmniejszenia o ¼ liczby pacjentów, którzy nie kończą 3 lat terapii), to aby uzyskać całkowite ustąpienie objawów i wyleczenie z alergii na roztocza kurzu domowego u jednego dodatkowego pacjenta na wnioskowanych warunkach zamiast pozbawić go refundowanego leczenia, płatnik publiczny poniesie koszt 20,6 tys. zł (17,3-26,9 tys. zł) w ciągu 3 lat²⁶.
- 4) Pacjenci będą dopłacać mniej o 585 (258-3 632) tys. zł w najbliższym i o 574 (263-3 594) tys. zł w kolejnym okresie 12-miesięcznym.
- 5) Sprzedaż leków Novo-Helisen Depot będzie większa o 32,4 tys. opakowań w najbliższym i o 30,3 tys. opakowań w kolejnym okresie 12-miesięcznym, przy czym w refundacji większa o 33,6 tys. i o 31,4 tys. opakowań, a poza refundacją mniejsza o 1,2 tys. i o 1,1 tys. opakowań, odpowiednio w najbliższym i kolejnym okresie 12-miesięcznym.
- 6) Z powodu urealnienia dopłaty ryczałtowej unikamy finansowania immunoterapii u około 3,4 tys. pacjentów słabo zmotywowanych, którzy z powodu przerwania terapii mieliby szansę osiągnąć wyłącznie chwilowe złagodzenie objawów w trakcie terapii bez trwałego wyleczenia.

Do oceny, czy warto kupić ten efekt zdrowotny za tę cenę, należy podkreślić jego charakter. Jest to przejście z sytuacji alergicznego nieżytu nosa utrzymującego się przez cały rok, chociaż zwykle ze zmiennym nasileniem, i astmy alergicznej do stanu całkowitego ustąpienia objawów i wyleczenia. Ta sytuacja nie jest liczeniem niewielkich zmian użyteczności jako miary jakości życia związanej ze zdrowiem, aby skwantyfikować na ile pacjentowi się poprawiło, i to nierzadko w oparciu o wątpliwej jakości oszacowania użyteczności. Analizujemy bardzo konkretny efekt zdrowotny o dużej lub bardzo dużej wartości dla umęczonego alergią pacjenta.

²¹ Wyniki zapisane na liście wypunktowanej stanowią porównanie efektów i konsekwencji scenariusza pozytywnego z negatywnym.

²² Wszystkie liczby pacjentów są obliczane na podstawie wielkości sprzedaży wg MET i wartości MET dla danego opakowania oraz zużycia rocznego MET tego opakowania przez pojedynczego pacjenta. Ponieważ oszacowanie MET ma charakter konserwatywny, wynikowe liczby pacjentów również mają taki charakter.

²³ Najbliższy okres 12-miesięczny od lipca 2019 r. do czerwca 2020 r., kolejny okres 12-miesięczny od lipca 2020 r. do czerwca 2021 r.

²⁴ Dla tego i kolejnych parametrów na liście w nawiasach podano wyniki w wariancie minimalnym i maksymalnym.

²⁵ Wypowiedź prof. M. Jutela cytowana powyżej zawiera następujące dane: całkowite ustąpienie objawów i wyleczenie z alergii u 30-40% pacjentów, znaczna poprawa stanu zdrowia i złagodzenie objawów choroby alergicznej u 40-50%, brak zadowolających efektów u 20%, źródło podane w przypisie dolnym nr 12.

²⁶ Ta wartość powstaje w formule identycznej jak inkrementalny koszt uzyskania efektu zdrowotnego (tzw. ICER) w analizach ekonomicznych, tzn. różnica w kosztach między scenariuszem pozytywnym a negatywnym jest podzielona przez różnicę w efektach między scenariuszem pozytywnym a negatywnym.

W sytuacji analizowanego efektu zdrowotnego mówimy o trwałym wyleczeniu. W badaniu potwierdzono 7 lat utrzymywania się wyleczenia²⁷. Brak formalnie naukowego potwierdzenia dłuższego okresu nie świadczy o braku utrzymywania się tego efektu w dalszej perspektywie, bo eksperci kliniczni twierdzą, że obserwowany efekt jest trwałą modyfikacją odpowiedzi immunologicznej organizmu.

Każdy pacjent, u którego w terapii podtrzymującej zamiast opakowania 1 fiolka 4,5 ml zostanie wykorzystane opakowanie 2 fiolek 4,5 ml, uniknie średnio trzech iniekcji rocznie. Przy szacowanych 7,7 tys. pacjentów w najbliższym i 8,4 tys. pacjentów w kolejnym okresie 12-miesięcznym na terapii podtrzymującej w opakowaniu 2 fiolek 4,5 ml, będzie można uniknąć rocznie odpowiednio 23,2 tys. i 25,3 tys. wizyt z iniekcjami u specjalistów alergologów. Biorąc pod uwagę, że wg ostatniego raportu Fundacji Watch Health Care²⁸ czas oczekiwania na wizytę u alergologa wzrósł do niemal 4 miesięcy, a na immunoterapię swoistą wynosi prawie 2 miesiące, to będzie wartościowe odciążenie specjalistów.

Odrzucenie naszych wniosków skutkujące całkowitym wykluczeniem z refundacji już od lipca bieżącego roku immunoterapii alergenami roztoczy kurzu domowego:

- 1) oznaczałoby drastyczne pogorszenie dostępności do tej formy immunoterapii dla 22,5 tys. pacjentów. Tylko najbogatsi (szacowane 3%, ok. 680 osób) mogliby się odczuwać, bo płacenie pełnej ceny detalicznej pozostałoby poza zasięgiem zdecydowanej większości alergików lub ich rodziców w przypadku odczulania dzieci.
- 2) dałoby oszczędności dla budżetu, bo obecnie wydawana na te terapie kwota 17,8 mln złotych pozostałaby w budżecie. Gdyby polscy pacjenci mieli być z tego zadowoleni, to można byłoby w ogóle zrezygnować z refundacji leków Polakom, bo to dałoby jeszcze większe oszczędności ponad 13 miliardów złotych – tyle wynosi aktualny budżet na refundację leków.

Całkowite wykluczenie immunoterapii z refundacji stawiałoby Polskę poza wszystkimi państwami europejskimi, które finansują ze środków publicznych nie tylko immunoterapie podskórne, ale również nierefundowane w Polsce immunoterapie podjęzykowe w postaci płynu lub tabletek, których miesięczny koszt jest znacznie wyższy niż podskórnych.

Liczymy na to, że polski Minister Zdrowia zachowa się analogicznie racjonalnie jak ministrowie zdrowia i szefowie publicznych instytucji ubezpieczeniowych w innych krajach Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego. Oni w ramach finansowania ze środków publicznych zaakceptowali ceny szczepionek odczulających Novo-Helisen Depot na poziomie zbliżonym lub nawet wyższym od tego, o który wnioskujemy w Polsce.

W toku postępowania refundacyjnego korzystać będziemy z zasad prawa do uzasadnionego przewidywania, które ujęte zostały w dodatkowej analizie prawnej załączonej do wniosków²⁹.

Mając na uwadze okoliczność, że wnioskowane podwyższenie ceny jest znaczne i niesie istotne konsekwencje zarówno dla pacjentów, jak i środków publicznych, chcemy zapewnić pełną

²⁷ Jacobsen L et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*, 2007 62(8), 943–948.

²⁸ <http://www.korektorzdrowia.pl/barometr/alerlogologia/>, dostęp 8 maja 2019 r.

²⁹ Kuchta B. Analiza prawna uzasadnionego przewidywania w postępowaniach refundacyjnych. Wrocław maj 2019.

przejrzystość całego postępowania tak, aby podejmujący decyzje skutkujące zwiększeniem wydatków publicznych nie musieli się obawiać żadnych zarzutów o niegospodarność.

Dzięki specyfice dystrybucji podskórnej immunoterapii swoistej w niektórych krajach jako produktów na indywidualne zamówienie (*named patient products*) pomimo drastycznych różnic w cenach pomiędzy Polską a innymi krajami Europy udawało się do tej pory panować nad wywozem tych leków z Polski. Jednak o tym, że Minister Zdrowia postrzega ten problem jako istotny świadczy umieszczenie obu refundowanych opakowań leku Novo-Helisen Depot na ministerialnej liście produktów z zagrożoną dostępnością. Oceniamy, że dalsze utrzymywanie dotychczasowych cen spowodowałoby masowy wywóz naszych leków i poważne zagrożenie ich dostępności dla polskich pacjentów.

Były wiceminister zdrowia, pan Marcin Czech w wywiadzie z 27 kwietnia 2019 r.³⁰ powiedział:

„Czy zabranie leczenia jest etyczne? Moim zdaniem często nie. Chciałbym, żeby większość Polaków rozumiała, dlaczego firmy przychodząc do ministra, żądając różnych rzeczy, mogą je uzyskać. To wszystko jest bardzo wysublimowane i skomplikowane. Minister zawsze stoi na straży pacjenta.”

Mamy nadzieję, że dzięki przedstawionym argumentom i wyjaśnieniom rozpatrzenie naszych wniosków stanie się mniej skomplikowane, a opinia publiczna lepiej zrozumie, dlaczego je składamy.

Informujemy Pana Ministra, że to pismo zostanie upublicznione na stronie internetowej firmy Allergopharma-Nexter w dniu złożenia wniosków.

Z poważaniem,

Prezes Zarządu
Ireneusz Heczko



Wiceprezes Zarządu
Edyta Kozielec



³⁰ „Były minister zdrowia ujawnia tajemnice refundacji leków [TYLKO U NAS]”,
<https://www.se.pl/wiadomosci/polityka/byly-minister-zdrowia-ujawnia-tajemnice-procesu-refundacji-lekow-tylko-u-nas-aa-fgLP-SKk5-gxb2.html> dostęp 8 maja 2019 r.

Załączniki:

1. Przychód zrealizowany vs docelowy w Europie dla leku Novo-Helisen Depot.
2. Kuchta B. Analiza uzasadnionego przewidywania w postępowaniach refundacyjnych. Wrocław 2019.

Do wiadomości:

1. Podsekretarz Stanu w Ministerstwie Zdrowia Maciej Miłkowski
2. Dyrektor Departamentu Polityki Lekowej Łukasz Szmulski
3. Prof. dr hab. n.med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii.
4. Andrzej Jacyna, Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia.
5. Prof. dr hab. n.med. Marek Kulus, Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.
6. Dr n.med. Piotr Dąbrowiecki, Przewodniczący Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP.