

Szpalka Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Alergologii

Prof. dr hab. n. med.
Karina Jahnz-Różyk

Konsultant Krajowy w Dziedzinie
Alergologii

Wybrane problemy Immunoterapii Alergenowo-Swoistej (ASIT)

Badania kliniczne w ASIT

- klasyczne badania I fazy u zdrowych ochotników nie mają zastosowania dla produktów alergenowych;
- badania tolerancji leków powinny być wykonywane u uczulonych na badany alergen;
- badania tolerancji i bezpieczeństwa alergenów powinny być badane w aspekcie maksymalnej dawki tolerowanej, ale też przystosowanej do danego typu immunoterapii;
- badania zdrowych ochotników mogą mieć znaczenie w ocenie nowej substancji dodawanej do leku (np. adiuwanta);
- badanie farmakokinetyczne i farmakodynamiczne nie mają zastosowania;
- wykazanie wpływu SIT na parametry immunologiczne, takie jak pomiary alergenowo-swoistych IgG, reaktywność komórek T czy wytwarzanie cytokin powinno mieć miejsce w badaniach II i III fazy;
- badania kliniczne powinny być randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, ale należy uwzględniać indywidualną odpowiedź kliniczną, nieprzewidywalną i zmienną ekspozycję na alergen i subiektywne odczuwane dolegliwości pacjentów;
- należy indywidualnie ustalać badania kliniczne u chorych na astmę;
- pierwszorzędowe punkty końcowe powinny obejmować ciężkość i częstotliwość objawów oraz stosowanie leków objawowych;
- konieczne pomiary ekspozycji na alergen;
- do tzw. zagadnień specjalnych należą: różne drogi podania leku, badania u dzieci, ocena długoterminowa ASIT.

Badania kliniczne a rejestracja produktów alergenowych -regulacje europejskie

- dyrektywa 2001/83/EC Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu, odnoszącego się do produktów leczniczych u ludzi;
- zasady dobrej praktyki klinicznej (GCP) (2001);
- wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych, stosowanych u ludzi i nadzoru nad nimi (2004);
- Europejska Agencję Leków (EMA- European Medicines Agency) (2004);
- Regulacja 1901/2006/EC , dotycząca produktów leczniczych dla dzieci. Każdy wniosek rejestracyjny ma zawierać Paediatric Investigation Plan (PIP) zaaprobowany przez Komitet Pediatriczny EMA. Szczepionki dla dzieci mają mieć sprawdzony długotrwały efekt, bo dotychczasowe dane dla dorosłych nie mogą być ekstrapolowane na dzieci;
- Jakość produktów alergenowych (Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues (EMA/CHMP/BWP/304831/2007);
- Wymogi dla badań klinicznych, prowadzonych w ASIT (Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy EMA/CHMP/EWP/18504/2006)

Wytyczne dla jakości produktów alergenowych

- ocena zawartości białka (PNU/ml);

- aktywność alergenowa;
- proteinogram;
- alergogram;
- aktywność in vivo;
- dopuszczalna jest ekstrapolacja danych, pochodzących z oceny alergenu reprezentatywnego w grupie homologicznej (np. grupa traw i zbóż), określonej na podstawie reaktywności krzyżowej /homologii strukturalnej alergenów.

Konsekwencje finansowe wytycznych klinicznych

- koszt badania III fazy DBPC z ok. 300 pacjentami, to ok. 7-8 mln EUR;
- pełna dokumentacja kliniczna 1 alergenu w 1 postaci farmaceutycznej ok. 25-30 mln EUR;
- >50% kosztów – badania w grupach dzieci (ocena długoterminowej skuteczności).

Refundacja szczepionek alergenowych w Polsce

- decyzje refundacyjne w Polsce są podejmowane w oparciu o ustawę z 12 maja 2011 roku „o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”;
- szczepionki alergenowe refundowane są dostępne w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową (tab.1);
- wszystkie szczepionki znajdują się we wspólnych grupach limitowych: alergeny kurzu domowego w grupach 214.1 i 214.2, a alergeny pyłków roślin w grupach 214.3 oraz 214.4;
- dopłata pacjenta do szczepionek alergenowych kształtuje się od 3.20 PLN do 81.34 PLN (stan na wrzesień 2016 roku);
- lista leków refundowanych i dostępnych w aptece na receptę jest umieszczona w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia i jest aktualizowana co 2 miesiące.

Problemy:

- jakość badań klinicznych dla poszczególnych szczepionek jest zróżnicowana;
- badania te są często nie porównywalne;
- szczepionki różnią się w sposób istotny między sobą pomiarami aktywności alergenowej, które określone są w jednostkach biologicznych (BU- biological units), terapeutycznych (TU – Therapeutic Units), czy mierzone wskaźnikiem reaktywności (IR- Index of Reactivity);
- nie znajduje tu zastosowania zasada kształtowania ceny czy poziomu refundacji, oparta na dobowej dawce leku (DDD);
- nie wszystkie alergeny są na liście refundacyjnej;
- leki do immunoterapii podjęzykowej (Grazax, Staloral) są dostępne za 100% odpłatnością dla pacjenta;
- specyfika procesów odczulających powoduje, że zmiana produktu alergenowego w trakcie terapii nie powinna mieć miejsca, a obserwuje się okresowy brak dostępności niektórych produktów alergenowych w toku prowadzonej immunoterapii;
- regulacje EMA wpłynęły na brak dostępności niektórych alergenów, zarówno do diagnostyki alergii, jaki i terapii odczulającej (np. alergenu psa, czy pleśni Alternaria).

Pacjenci w Polsce

W Polsce odczulanych jest w przybliżeniu 135 000 pacjentów

TABELA 1 Refundacja szczepionek alergenowych w Polsce (stan na 1.09.2016 roku)

Lek	urzędowa cena zbytu	cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy	Dopłata 1.09.2016
					1.01.16	

Allergovit AB (214.4)	inicjalny	289,58	322,21	243,96	ryczałt	81,45	81,45
Allergovit B (214.4)	podtrzymujący	285,01	317,41	243,96	ryczałt	76,65	76,65
Novo-Helisen Depot 123 (214.1) Roztocza	inicjalny	357,4	390,78	155,67	ryczałt	238,31	3.20
Novo-Helisen Depot 3 (214.2) Roztocza	podtrzymujący	197,75	223,15	155,67	ryczałt	70,68	3.20
Phostal init. (214.1) Roztocza	inicjalny	133,49	155,67	155,67	ryczałt	3,20	3.20
Phostal maint. (214.2) Roztocza	podtrzymujący	133,49	155,67	155,67	ryczałt	3,20	3.20
Phostal (pyłki) 214.3	inicjalny	133,49	155,67	155,67	ryczałt	3.20	3.20
Phostal (pyłki) 214.4		133,49	158,31	158,31	ryczałt	3.20	3.20
Pollinex Rye	inicjalny	133,56	155,75	155,67	ryczałt	3.20	3.20

214.3							
Pollinex Rye 214.4	podtrzymujący	133,56	158,39	158,39	ryczałt	3,20	3.20
Purethal 214.4	podtrzymujący	215.06	243.96	243,96	ryczałt	3.20	3.20

[Zamknij](#)[Drukuj](#)