



**Rekomendacja nr 1/2015
z dnia 12 stycznia 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**

**Berodual N, (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum),
aerosol inhalacyjny, roztwór, u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat, jako
środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów
przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z
odwrotnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza
przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i
przewlekłej obturacyjnej choroby płuc**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N, (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum), aerosol inhalacyjny, roztwór, u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat, jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwrotnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.1, z kategorią dostępności „Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń”, z poziomem odpłatności 30%.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum), aerosol inhalacyjny, roztwór; kod EAN 5909990917815, we wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwrotnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.1 i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej wskazują na istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum) nad bromkiem ipratropium zarówno w populacji osób z astmą oskrzelową, jak i POChP. W analizie



skuteczności praktycznej uwzględniono jedno badanie (Morton 1984), w którym porównywano stosowanie przez pacjentów dotychczasowej terapii z zastosowaniem inhalatora ciśnieniowego (MDI) (salbutamol, wziewne glikokortykosteroidy, teofilina doustnie lub kromoglikan sodu) z Berodual N. W badaniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść produktu leczniczego Berodual N w porównaniu z dotychczas stosowaną terapią MDI.

Do analizy klinicznej włączone zostały badania o niskiej jakości metodologicznej. Jednak praktyka kliniczna oraz zidentyfikowane rekomendacje kliniczne krajowe i zagraniczne pozostają w zgodzie z wynikami uzyskanymi w przeprowadzonej analizie skuteczności.

Rekomendacje kliniczne nie wymieniają nazwy handlowej wnioskowanego produktu, ale wskazują na zasadność stosowania kombinacji leków z grupy, do której należą substancje czynne wchodzące w skład produktu Berodual N.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że oceniana technologia medyczna, zarówno w przypadku populacji chorych na astmę, jak i POChP, była kosztowo-efektywna, niezależnie od przyjętej perspektywy.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Berodual N (bromowodorek fenoterolu+ bromek ipratropium) aerozol inhalacyjny, roztwór, kod EAN: 5909990917815 we wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, wnosi o włączenie Berodualu N do istniejącej grupy limitowej 201.1 - Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu. Wnioskowana kategoria dostępności to „Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń”, poziom odpłatności – 30%. Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]. Podmiot odpowiedzialny nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Astma jest heterogenną chorobą zwykle cechującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakteryzuje się występowaniem takich objawów, jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstotliwości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest częstą chorobą, której można zapobiegać i którą można skutecznie leczyć. Charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną przewlekłą odpowiedzią zapalną dróg oddechowych i płuc na szkodliwe cząstki lub gazy (głównie dym tytoniowy). Do ogólnej ciężkości choroby u poszczególnych pacjentów przyczyniają się zaostrzenia i choroby współistniejące. Elementem POChP jest aktualnie przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Berodual N zawiera dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: bromek ipratropiowy (działanie antycholinergiczne) i bromowodorek fenoterolu (pobudza receptory β -adrenergiczne) (FEN/IPRaero, w postaci aerozolu do inhalacji.)

Z badań przedklinicznych wynika, że bromek ipratropiowy hamuje odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Środki antycholinergiczne zapobiegają wzrostowi wewnątrzkomórkowego stężenia

cyklicznego guanozynomonofosforanu spowodowanego oddziaływaniem acetylocholiną na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli.

Bromkowodorek fenoterolu jest bezpośrednio działającym środkiem sympatykomimetycznym, w dawkach terapeutycznych wybiórczo pobudzającym receptory β_2 . W większych dawkach pobudza również receptory β_1 . Zajęcie receptorów β_2 aktywuje cyklazę adenylową poprzez pobudzające białko G_s . Zwiększenie stężenia cyklicznego AMP uaktywnia kinazę białkową A, która z kolei fosforyluje białka w komórkach mięśni gładkich. Pociąga to za sobą fosforylację kinazy lekkich łańcuchów miozyny, hamowanie hydrolizy inozynofosforanowej i otwarcie aktywowanych wapniem kanałów potasowych o dużej przewodności. Badania kliniczne wykazały dużą skuteczność fenoterolu w zapobieganiu skurczom oskrzeli w wyniku działania różnorodnych bodźców takich jak: wysiłek fizyczny, zimne powietrze, kontakt z alergenem (odpowiedź wczesna).

Jednocześnie użyte dwie powyższe substancje czynne rozszerzają oskrzela poprzez oddziaływanie na farmakologicznie różne punkty uchwytu. Mają one komplementarne działanie spazmolityczne na mięśniówkę oskrzeli, co umożliwia szerokie zastosowanie terapeutyczne w schorzeniach oskrzelowo-płucnych, którym towarzyszy zwężenie dróg oddechowych. Działanie komplementarne jest na tyle wyrażone, że dla uzyskania pożądanego efektu potrzeba jedynie niewielkiej ilości składnika o działaniu β -adrenergicznym, co z kolei ułatwia dawkowanie indywidualne przy minimalnych działaniach niepożądanych.

W badaniach dotyczących reakcji na dawki kumulowane wykazano, że u pacjentów z astmą oskrzelową i POChP, produkt leczniczy jest równie skuteczny jak fenoterol w podwojonej dawce podawany bez ipratropium, lecz jest lepiej tolerowany. W odpowiednio dostosowanych badaniach u pacjentów z astmą oskrzelową i POChP wykazano większą skuteczność produktu leczniczego w porównaniu ze skutecznością wchodzących w jego skład bromku ipratropiowego i bromowodorku fenoterolu.

Produkt leczniczy Berodual jest skuteczny bezpośrednio po podaniu, dlatego jest odpowiednim produktem również w ostrych napadach astmy.

Produkt leczniczy jest zarejestrowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc). U pacjentów z astmą oskrzelową i POChP reagującą na kortykosteroidy należy rozważyć równoczesne stosowanie terapii przeciwzapalnej.

Wnioskowane wskazanie obejmuje dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Alternatywna technologia medyczna

W astmie oskrzelowej we wszystkich wytycznych zaleca się stosowanie SABA - krótkodziałających agonistów receptora β_2 -adrenergicznego (ang. *Short-acting β_2 Agonist*) w leczeniu doraźnym, stosowanie małych dawek wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) w astmie o łagodnym nasileniu i zwiększanie dawek wGKS i dodawanie kolejnych leków z grup: LABA (ang. *long-acting β_2 agonist*) długodziałających agonistów receptora β_2 -adrenergicznego; LAMA (ang. *long-acting muscarinic antagonist*) długodziałających antagonistów receptorów muskarynowych; LTRA (antagoniści receptora leukotrienowego); teofiliny, doustnych GKS. W ciężkich postaciach astmy rekomenduje się również stosowanie omalizumabu.

W POChP większość wytycznych praktyki klinicznej zaleca stosowanie krótkodziałających antagonistów receptorów muskarynowych (ang. *Short-acting Muscarinic Antagonist*) SAMA lub SABA w razie potrzeby w łagodnej postaci POChP (kategoria A – mało objawów i małe ryzyko zaostrzeń),

LAMA lub LABA w kategorii B (dużo objawów, małe ryzyko zaostrzeń), wGKS+ LABA lub LAMA w kategorii C (mało objawów, duże ryzyko zaostrzeń), wGKS+LABA i/lub LAMA w kategorii D (dużo objawów, duże ryzyko zaostrzeń).

Wnioskodawca jako komparatory dla Berodualu N w populacji pacjentów z astmą oskrzelową wybrał leki: ipratropium, budesonid oraz salmeterol/flutykazon, a w populacji pacjentów z POChP: ipratropium.

W opinii Agencji zasadne byłoby także rozważenie wyboru fenoterolu, jako komparatora.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania bromowodorku fenoterolu/ipratropowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Beodual N) w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej wykonanego w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, nie odnaleziono przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy.

Astma oskrzelowa

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 7 badań klinicznych (analiza główna), które umożliwiły przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (FEN/IPRaero) z ipratropium (IPR) u pacjentów z astmą oskrzelową (*Serra 1986, Carnimeo 1986, Crimi 1986, Salat 1987, Salatova 1987, Rutkowski 1994, Jędrys 1994*).

Cztery z pośród włączonych badań, to badania RCT (*Carnimeo 1986, Crimi 1986, Serra 1986, Jędrys 1994*), pozostałe 3 są badaniami bez randomizacji (*Salat 1987, Salatova 1987, Rutkowski 1994*). W żadnym z badań RCT nie opisano zastosowanej metody randomizacji, metodę zaślepienia interwencji opisano jedynie w badaniu *Jędrys 1994*.

Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których porównywano by bezpośrednio lub pośrednio (poprzez wspólny komparator w postaci ipratropium) efektywność kliniczną i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem budesonidu (BUD) lub salmeterolu i flutykazonu (SAL/FLU). Nie zidentyfikowano również żadnego badania umożliwiającego porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji z salmeterolem/flutykazonem poprzez wspólny komparator w postaci placebo. Zidentyfikowano natomiast 3 badania, spełniające kryteria włączenia odnośnie populacji, interwencji i komparatora, do porównania pośredniego wnioskowanej technologii z budesonidem poprzez wspólny komparator w postaci placebo. Niemniej jednak przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena zasadności przeprowadzenia niniejszego porównania wskazała na brak możliwości jego wykonania za względu na brak kompletnych danych liczbowych w odniesieniu do wyników oraz brak wspólnych punktów końcowych.

W analizie skuteczności klinicznej stwierdzono istotną statystycznie przewagę FEN/IPRaero nad IPR w populacji osób z astmą oskrzelową w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych:

- Populacja dzieci i młodzieży (od 6 do <18 roku życia) – szczytowy przepływ wydechowy po 15 min. od podania leków w zarejestrowanej dawce (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF₂₅ w 7. i 11. godzinie po zainhalowaniu leków (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF₅₀ w 1. godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF₇₅ w 11. godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*);
- Populacja dorosłych (powyżej 18 roku życia) – natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundową (FEV₁) po 1, 2, 4 dawkach leku (*Serra 1986*);

- Populacja młodzieży i dorosłych (w wieku powyżej 13 lat) – wysokość dawki alergenu, przy którym następuje spadek FEV₁ o 20% (PD₂₀FEV₁) w 2. godzinie obserwacji (*Carnimeo 1986, Crimi 2986*).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w populacji osób cierpiących na astmę oskrzelową dla następujących punktów końcowych:

- Populacja dzieci i młodzieży (od 6 do <18 roku życia) – szczytowy przepływ wydechowy mierzony w 1., 2., 3., 4., 5., 7. 9. 11 godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF₂₅ w 15 min., 1., 2., 3., 4., 5., 9 godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF₅₀ w 15 min., 2., 3., 4., 5., 7., 9., 11. godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*); maksymalny przepływ wydechowy MEF₇₅ w 15 min. 1., 2., 3., 4., 5., 7., 9. godzinie po podaniu leków (*Jędrys 1994*);
- Populacja dorosłych (≥ 18 roku życia): FEV₁ i FEV₁ po podaniu acetylocholin (*Salatova 1987*); nasilenie duszności, nasilenie kaszlu, nasilenie odkrztuszania płwociny oceniane w dzień i w nocy po 7 i 14 dniach badania (*Rutkowski 1994*);
- Populacja młodzieży i dorosłych (w wieku powyżej 13 lat): PD₂₀FEV₁ w 5. godzinie obserwacji (*Carnimeo 1986, Crimi 2986*).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 4 badania RCT umożliwiające przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej względem ipratropium u pacjentów z POChP (*Solari 1981, Charoenpan 1991, Petralgia 1983, Huhti 1986*). Wszystkie badania zostały opisane jako podwójnie zaślepienie, jednak w żadnym z nich nie podano opisu metody zaślepienia, ani nie opisano metody randomizacji.

W analizie skuteczności klinicznej stwierdzono istotną statystycznie przewagę FEN/IPRaero nad IPR w populacji osób z POChP w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: FEV₁ w populacji ogólnej zarówno po 15, 30, jak i 60 min po zastosowaniu leków (*Solari 1981*); FEV₁ po 4, 5 i 6 godzinach od podania leków (*Charoenpan 1990*); FVC po 5. i 6. godzinie po podaniu leków (*Charoenpan 1990*); FVC w 60, 120, 240, 360, 480 min po podaniu leków (w dawce wyższej od zarejestrowanej) (*Huhti 1986*); RV w 15. min po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (*Petraglia 1983*).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w populacji osób cierpiących na POChP dla następujących punktów końcowych: FEV₁ zarówno w grupie pacjentów z pozytywnym, jak i negatywnym wynikiem testu odwracalności oskrzeli w 15, 30 i 60 min po podaniu leków (*Solari 1981*); FEV₁ po 5, 15, 20 min. 1, 2, 3 godzinach od podania leków (*Charoenpan 1990*); FEV₁ 60, 120, 240, 360, 480 min. po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (*Huhti 1986*); FVC w grupie pacjentów zarówno z pozytywnym, jak i negatywnym wynikiem testu odwracalności oskrzeli w 15, 30 i 60 min po podaniu leków (*Solari 1981*); FVC po 5., 15., 30. min oraz 1., 2., 3., 4., godzinie po podaniu leków (*Charoenpan 1990*); maksymalny przepływ środkowo wydechowy zarówno w grupie pacjentów z negatywnym i pozytywnym wynikiem testu odwracalności obturacji oskrzeli w 15. 30. i 60. min. od podania leków (*Solar 1981*); VC w 15., 30., 120., 180., 240., 360 min po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (*Petraglia 1983*); RV w 30., 120, 180, 240, 360. min po podaniu leków (w dawce większej od zarejestrowanej) (*Petraglia 1983*).

Skuteczność praktyczna

W analizie skuteczności praktycznej uwzględniono jedno badanie (*Morton 1984*), w którym porównywano stosowanie przez pacjentów dotychczasowej terapii MDI (ang. *metered-dose inhaler*, inhalator ciśnieniowy) (salbutamol, wGKS, teofilina doustnie lub kromoglikan sodu) z FEN/IPRaero,

wśród pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli. W badaniu brało udział 122 pacjentów, okres obserwacji wynosił 6 tygodni.

W badaniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść FEN/IPRaero w porównaniu z dotychczas stosowaną terapią MDI w odniesieniu do następujących punktów końcowych: nasilenie kaszlu w ciągu dnia, świszczący oddech w ciągu nocy oraz preferencje dotyczące leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania

Pomiędzy FEN/IPRaero vs IPR wśród pacjentów z astmą oskrzelową po 18 roku życia nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do następujących punktów końcowych: ból głowy, drżenie. Ponadto zarówno FEN/IPRaero jak i IPR (które były stosowane w wyższej dawce) nie miały wpływu na ciśnienie tętnicze krwi, a także nie miały istotnego statystycznie wpływu na częstość akcji serca (*Salat 1987*).

W obu grupach terapeutycznych obserwowano zmniejszenie częstości akcji serca w początkowych pomiarach, a także w grupie FEN/IPRaero wzrost częstości akcji serca w końcowych pomiarach oraz zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, mimo to nie stwierdzono istotnego wpływu na parametry hemodynamiczne oraz parametry układu krążenia, nawet w przypadku zastosowania maksymalnych dawek analizowanych leków (zarówno FEN/IPRaero, jak i IPR) (*Serra 1986*). Zaletą FEN/IPRaero jest zmniejszone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jakie są charakterystyczne dla β_2 -sympatykomimetyków (*Jędrys 1994*).

Stosowaniu FEN/IPRaero wśród pacjentów z POChP nie towarzyszyły zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego (nie odnotowano wystąpienia chronotropizmu sercowego), ponadto leczenie zarówno FEN/IPRaero, jak i IPR było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów (*Petraglia 1983*). Wśród osób z POChP i astmą oskrzelową po leczeniu FEN/IPRaero do najczęstszych, subiektywnych zdarzeń niepożądanych należały: drżenie oraz ból głowy (*Huhti 1986*). Ponadto po podaniu FEN/IPR odnotowano największy spadek ciśnienia skurczowego krwi (10 mm Hg) po 30 min. po podaniu leków u pacjentów z POChP (*Huhti 1986*). W innych badaniach podano jedynie informację o braku występowania zdarzeń niepożądanych (*Charoenpan 1990* oraz *Solari 1981*).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa w badaniach długoterminowych bez grupy kontrolnej dotyczących stosowania FEN/IPRaero u >10% pacjentów raportowano: zdarzenia niepożądane, utratę pacjentów z badania, łagodny kaszel (*Baculard 1995*) (FEN/IPRaero w dawce 100 μ g/40 μ g); kołatanie serca, ból głowy (*Cecere 1986*), utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z innych przyczyn (*Serra 1986 B*), utratę pacjentów z badania (*Serra 1986 B*) (FEN/IPRaero w dawce 200 μ g /80 μ g). W badaniach RCT, w których porównywano FEN/IPRaero z PLC nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do następujących punktów końcowych: częstość akcji serca (*Bonsignore 1986*, *Petraglia 1983*, *Imhof 1993*), ciśnienie tętnicze krwi (*Imhof 1993*), klinicznie istotne działania niepożądane (*Imhof 1993*).

Według charakterystyki produktu leczniczego do częstych działań niepożądanych Berodual N należą: zwiększona pobudliwość nerwowa, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból głowy, zawroty głowy, drżenie mięśni szkieletowych, natomiast do obserwowanych: spadek ciśnienia rozkurczowego krwi lub wzrost ciśnienia skurczowego krwi.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w

zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc) oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP).

W analizie ekonomicznej porównano Berodual N zawierający fenoterol oraz ipratropium z lekiem Atrovent, który zawiera ipratropium. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- kwota refundacji oraz wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Berodual N;
- kwota refundacji oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Atrovent (oraz inne produkty lecznicze aktualnie tworzące grupę limitową 201.1: Berodual, Atrovent N, Steri-Neb Ipratropium).

W przypadku perspektywy NFZ zarówno w przypadku populacji chorych na astmę, jak i POChP wnioskowana interwencja okazywała się dominująca (skuteczniejsza i tańsza) w stosunku do komparatora, natomiast z perspektywy wspólnej technologia była kosztowo-efektywna (ICUR=4 384,72 zł/QALY w populacji chorych na astmę oraz 3 135,35 zł/QALY w populacji chorych na POChP). Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Berodual N nie istnieje z perspektywy NFZ (podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania), a z perspektywy wspólnej wynosi 377,13 w populacji chorych na astmę oraz 561,23 zł w populacji chorych na POChP.

Obliczenia własne Agencji

Według aktualizujących oszacowań Agencji według obowiązującego obwieszczenia MZ produkt Atrodil wyznacza podstawę limitu w grupie limitowej 201.1.

Przy uwzględnieniu nowego kształtu grupy limitowej 201.1. lek Berodual N przestał być interwencją dominującą w stosunku do leku Atrovent z perspektywy NFZ (ale był kosztowo-efektywny), a z perspektywy pacjenta wnioskowanie nie zmienia się.

ICUR w populacji chorych na astmę wyniósł 32,98 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 4 518,67 zł/QALY z perspektywy wspólnej, a w populacji chorych na POChP 169,71 zł/QALY z perspektywy NFZ i 3 274,26 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Berodual N nie istnieje z perspektywy NFZ (podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania), a z perspektywy wspólnej wynosi 376,74 w populacji chorych na astmę oraz 560,90 zł w populacji chorych na POChP.

Agencja przeprowadziła również oszacowanie najbardziej niekorzystnego (wariant pesymistyczny) z punktu widzenia wnioskowanej interwencji scenariusza analizy wrażliwości (wzięto pod uwagę wartości parametrów powodujące wzrost ICUR w analizie wnioskodawcy oraz 2-letni horyzont czasowy):

- w populacji chorych na astmę ICUR wyniósł 154,97 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 22 392,83 zł/QALY z perspektywy wspólnej.
- w populacji chorych na POChP ICUR wyniósł 376,13 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 41 083,81 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Analiza wrażliwości w żadnym ze scenariuszy zarówno w przypadku analizy wnioskodawcy jak i analizy Agencji nie wykazała zmiany wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej.

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji i nie jest konieczne oszacowanie ceny zbytu netto, przy której koszt leczenia wnioskowaną terapią jest równy kosztowi leczenia komparatorem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy jest przeprowadzenie oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia przypadku refundacji produktu leczniczego Berodual N stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc). Poddano również ocenie wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Berodual N we wnioskowanym wskazaniu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dodatkowo – w związku ze współpłaceniem pacjenta za produkty lecznicze złożone zawierające ipratropium oraz fenoterol – przeprowadzono obliczenia z perspektywy pacjenta (świadczeniobiorcy). Analizę przeprowadzono dla 6-letniego horyzontu czasowego, obejmującego lata 2015–2020, w którym to okresie prognozowane jest ustalenie równowagi na rynku produktów leczniczych tworzących grupę limitową 201.1, po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Berodual N.

W analizie wpływu na budżet ujęto następujące koszty:

- kwota refundacji oraz wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Berodual N;
- kwoty refundacji oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy za produkty lecznicze aktualnie tworzące grupę limitową 201.1: Berodual, Atrovent, Atrovent N, Steri-Neb Ipratropium;
- kwoty refundacji oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Berotec N (fenoterol) wchodzący w skład grupy limitowej 197.1.

Analizowano dwa scenariusze:

- istniejący (przedłużenie stanu aktualnego), w którym produkt leczniczy Berodual N nie będzie refundowany w ramach wykazu leków refundowanych utrzymanie aktualnej sytuacji w grupie limitowej 201.1. Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu; do grup limitowych 201.1 i 197.1 (w której znajduje się Berotec N) nie zostanie wpisany jakkolwiek nowy lek; grup limitowych 201.1 i 197.1 nie opuści jakkolwiek lek obecnie tworzący te grupy oraz
- nowy, w którym produkt leczniczy Berodual N będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, a objęcie refundacją Berodualu N, skutkować będzie spadkiem liczby zrefundowanych opakowań prod. leczniczego Berotec N (fenoterol; grupa limitowa 197.1) oraz produktów leczniczych tworzących grupę limitową 201.1.

Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym (prognoza na lata 2015-2020) dla grupy limitowej 201.1, produktu leczniczego Berodual N oraz produktu leczniczego Berotec N wyznaczono na podstawie analizy trendu liczby zrefundowanych opakowań wyżej wymienionych produktów leczniczych w okresie od stycznia 2011 roku do kwietnia 2014 roku.

Prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Berodual N, po wprowadzeniu produktu na wykaz leków refundowanych, przyjęto w oparciu o prognozy udostępnione przez podmiot odpowiedzialny.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz nowy) oszacowano na 32 838, 37 373, 38 622, 38 857, 39 093, 38 618 pacjentów w kolejnych 6-ciu latach analizy.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Berodual N będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w analizie podstawowej wynoszącymi od min. 116 tys. PLN w 1. roku refundacji do maks. 426 tys. PLN w 2. roku refundacji. Natomiast z perspektywy pacjenta będzie się wiązać z oszczędnościami na poziomie: min. 688 tys. PLN w 1. roku refundacji do maks. 2 mln PLN w 2. roku refundacji. W kolejnych latach analizowanego horyzontu szacowane wydatki nie przekraczały wartości z 2 roku analizy.

Obliczenia własne Agencji

W związku z pojawieniem się na aktualnej liście leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dnia 22 października 2014 r.) w grupie limitowej 201.1 nowego leku zmieniającego podstawę limitu finansowania – Atrodilu, wykonano obliczenia własne. Wcześniej podstawę limitu stanowił Atrovent N.

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual N roczne wydatki budżetu NFZ na rozważane produkty lecznicze zwiększą się o: 115 tys. PLN w 1. roku refundacji oraz 457 tys. PLN w 2. roku refundacji. W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy wartości te wynosiły odpowiednio: 116 tys. PLN i 426 tys. PLN.

Roczne łączne wydatki świadczeniobiorców ulegną natomiast obniżeniu o: 657 tys. PLN w 1. roku oraz 1 970 tys. PLN w 2. roku refundacji. W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy wartości te wynosiły odpowiednio: 688 tys. PLN i 2 mln PLN.

Należy mieć na uwadze, iż powyższe obliczenia wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym, zgodnie z czasem trwania decyzji administracyjnej o refundacji leku. W związku z brakiem danych o aktualnej sprzedaży leku Atrodilu oraz trudności w oszacowaniu wpływu Atrodilu na wielkość sprzedaży pozostałych leków w grupie limitowej 201.1, odstąpiono od uwzględnienia tego leku w obliczeniach. Powyższe założenia stanowią jednocześnie ograniczenia wykonanych obliczeń własnych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie prowadzące do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ polega na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit.

W tym celu zaprezentowano skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie 77.0 (Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa). Proponowane rozwiązanie oszczędnościowe zastosowane tylko w zaprezentowanej grupie limitowej prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości około 28,6 mln PLN w horyzoncie 2-letnim (tzw. scenariusz pesymistyczny). Uzyskana kwota oszczędności przewyższa, najwyższy wykazany w wariacie podstawowym analizy wpływu na budżet, szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu Berodual N, wynoszący 426,5 tys. PLN w 2. roku finansowania oraz najwyższy wzrost kosztów w wariacie maksymalnym wynoszący 710,1 tys. PLN w 6. roku. W związku z tym jest ona wystarczająca, aby zrekomensować wydatki wynikające z pozytywnej decyzji refundacyjnej odnośnie Berodualu N. Należy podkreślić, iż analiza racjonalizacyjna została wykonana w horyzoncie 2 lat, natomiast analiza BIA obejmuje horyzont 6-letni.

Uwzględniając fakt, że proponowane działanie wpłynie także na pozostałe grupy limitowe obliczono, że oszczędności dla całego budżetu NFZ przeznaczonego na refundację apteczną, nawet przy założeniu uzyskania oszczędności na poziomie 4-krotnie niższym od poziomu uzyskanego w przykładowej grupie limitowej, wyniosą około 312,8 mln PLN rocznie (scenariusz bazowy). Przyjmując natomiast, że oszczędności dla całkowitego budżetu NFZ przeznaczonego na finansowanie produktów dostępnych w aptece na receptę będą 2-krotnie niższe od odsetka oszczędności uzyskanych w analizowanej grupie limitowej, wyniosą one około 625,3 mln PLN rocznie (scenariusz optymistyczny).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Z dwóch wytycznych klinicznych dotyczących leczenia astmy oskrzelowej (The Global Initiative for Asthma *GINA 2014*, Asthma in childhood: drug therapy; Brazylijskie Towarzystwo Pediatrii, Rev Assoc Med Bras *BPS 2012*) wynika, iż dodawanie ipratropium do SABA w ostrych/ciężkich napadach astmy może przynieść korzyść w zmniejszeniu ryzyka hospitalizacji, w tym u dzieci.

W dwóch wytycznych klinicznych (Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc PTChP 2014, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD 2014) zaleca się do stosowania kombinację SABA+SAMA u pacjentów z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z niewielką dusznością i małym ryzykiem zaostrzenia oraz u chorych od łagodnej i umiarkowanej do ciężkiej i bardzo ciężkiej obturacji oskrzeli, od niewielkiej do nasilonej duszności i od niskiego do wysokiego ryzyka zaostrzenia, w przypadku, gdy leki długodziałające nie są dostępne. Ponadto w innej wytycznej (Guidelines and Protocols Advisory Committee on behalf of the Medical Services Commission. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, British Columbia Guidelines BCG 2011) wspomniano, że terapię SABA+SAMA stosuje się w leczeniu zaostrzeń w POChP, a w dwóch innych rekomendacjach (Czech Pneumological and Phthisiological Society CzPPS 2013, NICE 2010), że krótkodziałające leki rozkurczające oskrzela (SABA, SAMA) zaleca się do stosowania w początkowym okresie leczenia w celu łagodzenia objawów.

Żadna z odnalezionych wytycznych nie wyszczególnia produktu leczniczego Berodual N, zalecane są kombinacje leków z grupy, do której należą substancje czynne wchodzące w skład produktu Berodual N.

Rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Berodual N jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest refundowany na poziomie 55,8-100%. W żadnym z krajów nie ma specjalnych warunków finansowania ani instrumentów podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 5 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Estonia, Litwa, Łotwa, Słowacja, Węgry), w 2 pozostałych nie jest finansowany ze środków

publicznych, a dla 1 nie przedstawiono informacji w tym zakresie. We wspomnianych krajach lek jest finansowany na poziomie 75-100%, bez żadnych ograniczeń ani RSS.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.04.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20838-2/KB/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Berodual N, Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum, areozol inhalacyjny, roztwór, EAN 5909990917815, do stosowania u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli - z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 1/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum) (EAN: 5909990917815) we wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum) (EAN: 5909990917815) we wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Berodual N (bromowodurek fenoterolu+bromek ipratropiowy) we wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-45/2014.