



**Rekomendacja nr 20/2015
z dnia 23 marca 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Anoro, proszek
do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy,
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu
łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą
obturacyjną chorobą płuc (POChP)**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Anoro, proszek do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy, EAN 5909991108984, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także obarczone niepewnością wnioskowanie w odniesieniu możliwych do uzyskania korzyści zdrowotnych (i porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa) z objęcia refundacją wnioskowanej technologii, nie rekomenduje finansowania jej ze środków publicznych.

Możliwość wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji jest ponad trzy i półkrotnie większa niż obecnie refundowanego komparatora z grupy LAMA.

Przeprowadzona ocena ekonomiczna będąca oszacowaniem i zestawieniem kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem wnioskowanej technologii, wskazała na potencjalnie minimalny efekt zdrowotny, dodatkowo uzyskiwany w populacji obejmującej także pacjentów z łagodną postacią POChP, który należy zestawić z całym realnymi kosztami refundacji leku, w trudnej do oszacowania, a także kontrolowania populacji docelowej.

Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika publicznego wydają się być znikome wobec niepewnego dla pacjenta profilu bezpieczeństwa i możliwych kosztów leczenia infekcji dolnych dróg oddechowych (leki, porady ambulatoryjne, hospitalizacje).

Prezes rekomenduje ewentualne objęcie refundacją wnioskowanej terapii pod warunkiem zapewnienia monitorowania bezpieczeństwa terapii oraz kontroli całkowitych wydatków z budżetu w ocenianym wskazaniu.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Anoro, proszek do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy, EAN 5909991108984, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń na dzień objęcia refundacją: z 30% poziomem odpłatności, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Problem zdrowotny

Opis problemu

Według definicji GOLD (2013) (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to schorzenie, w przebiegu którego stwierdza się trwałe ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych. Związane jest ze wzmożoną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na działanie szkodliwych cząstek lub gazów i zazwyczaj ma charakter progresywny.

Do czynników ryzyka wystąpienia POChP należą m.in. palenie tytoniu (ok. 80% przypadków POChP), zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, palenie bierne, nadreaktywność oskrzeli/astma, uwarunkowania genetyczne.

Objawy obejmują przewlekły, codzienny lub okresowy kaszel, przewlekłe odksztuszenie płwociny, największe po przebudzeniu, duszność, z początku ujawniająca się podczas wysiłku i nasilająca się wraz z postępem choroby; w bardziej zaawansowanych stadiach choroby także m.in. wdechowe ustawienie klatki piersiowej (beczkowata klatka piersiowa).

Progresja POChP oceniana jest szybkością rocznego ubytku FEV₁ (forced expiratory volume in one second - FEV₁,). W przypadku zdrowej osoby wynosi on 20–30 mL rocznie oraz zaczyna się ujawniać między 20. a 30. rokiem życia. Znaczna część chorych na POChP wykazuje roczny ubytek FEV₁ na poziomie powyżej 40 mL, przy czym u niektórych może być nawet większy niż 100 mL/rok. Zazwyczaj po obniżeniu się FEV₁ do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. Ten rodzaj duszności, w umiarkowanym okresie choroby występuje u około 50% chorych.

Rzeczywista, fizjologiczna wielkość wskaźnika FEV₁/FVC (lub FEV₁/VC) (proporcja objętości powietrza natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej po przyjęciu preparatu rozszerzającego oskrzela (forced expiratory volume in one second - FEV₁)/do natężonej pojemności życiowej (forced vital capacity FEC) jest różna dla kobiet i mężczyzn i zmniejsza się z wiekiem. Wartość FEV₁/FVC (lub FEV₁/VC) równa 0,70 jest w przybliżeniu dolną granicą normy dla osób w wieku 30–45 lat”.

Obecnie, zgodnie z zaleceniami GOLD po 2011 r., klasyfikacja zaawansowania POChP uwzględnia związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzenia choroby: obok zaburzeń wentylacyjnych mierzonych parametrem FEV₁, uwzględnia się nasilenie duszności wg skali mMRC (*modified Medical Research Council*), innych objawów klinicznych choroby wg skali CAT (*COPD Assessment Test*) oraz liczbę zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 mies. Chory zostaje przyporządkowywany do jednej z 4 kategorii (A, B, C, D), które definiują stopień nasilenia choroby. Kategoria A dotyczy pacjentów z łagodnymi objawami choroby i niskim ryzykiem zaostrzeń, z kolei kategoria D określa pacjentów o największym stopniu nasilenia choroby z wysokim ryzykiem zaostrzeń.

Podstawowym celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie oraz leczenie zaostrzeń i powikłań choroby.

Przedmiotem oceny w ramach wnioskowanego zlecenia jest stosowanie interwencji w leczeniu podtrzymującym, rozszerzającym oskrzela w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w celu złagodzenia objawów choroby.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi PTChP 2014 i GOLD 2014, leki z grupy LAMA/LABA, których przedstawicielem jest oceniany produkt, wskazane są do stosowania u pacjentów z kategorii B, C, D. /

Rokowanie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc może trwać kilkadziesiąt lat, niemniej jest stanem chorobowym, który można skutecznie leczyć i któremu można zapobiegać. Zaostrzenia i choroby współistniejące pacjenta mogą przyczyniać się do ogólnego nasilenia choroby.

U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby:

- U chorych z prawidłową regulacją oddechu wysycenie krwi tętniczej gazami utrzymuje się w granicach normy (przynajmniej w spoczynku). Dzieje się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej. Grupa tych chorych umiera zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania.
- U chorych z obniżoną sprawnością oddechową, dość wcześnie pojawia się niewydolność oddechowa, początkowo hipoksemia (obniżenie ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi tętniczej), a później hiperkapnia (stan podwyższonego ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi). Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Zgon następuje w wyniku narastającej prawokomorowej niewydolności serca.

Szacowana wielkość populacji

Częstość występowania POChP w Polsce oceniano w niewielu badaniach, których wyniki różniły się istotnie – począwszy od 8,5% u mężczyzn i 4,9% u kobiet, do 10,7% u obu płci w populacji osób dorosłych mieszkających w miastach

Zgodnie z informacjami podanymi w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, częstość występowania POChP, u badanych powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok. 8,9%. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety.

Szacuje się, że w Polsce około 80% chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby i rzadko jest ona rozpoznana.

Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2009 roku choroby oznaczone w międzynarodowej klasyfikacji chorób symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. W 2004 roku wskaźnik zgonów z powodu POChP w Polsce (J40–44) wyniósł 17,6/100 000. W związku z rozpowszechnieniem nałogu palenia w Polsce oraz na podstawie wyników wycinkowych badań epidemiologicznych nad POChP można przypuszczać, że w Polsce wskaźnik zgonów z powodu tej choroby może być zbliżony do 50/100 000 mieszkańców.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie farmakologiczne stabilnej postaci POChP ma na celu poprawę drożności oskrzeli, zmniejszenie częstości zaostrzeń, zmniejszenie odczuwanej duszności i złagodzenie innych objawów. Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne choroby są:

- leki rozszerzające oskrzela (np. cholinolityki, β_2 -agoniści, teofilina),
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),

- inhibitory fosfodiesterazy 4.

Według aktualnych wytycznych klinicznych PTChP 2014 i GOLD 2014, leki z grupy LAMA/LABA, których przedstawicielem jest oceniany produkt, wskazane są do stosowania jako leki pierwszego wyboru w kategorii D lub leki drugiego wyboru w kategoriach B,C,D.

Wytyczne uwzględniające związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzenia choroby grupując pacjentów do kategorii B wskazują możliwość wystąpienia 1 zaostrzenia w ostatnich 12 miesiącach, dla kategorii C i D z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.

Zgodnie z wytycznymi właściwym komparatorem dla UMEC/VI, jako lekiem I wyboru leczenia w kategorii D są leki z grupy: LAMA; LABA i wGKS; LAMA i LABA i wGKS. Lekami II wyboru w kategoriach B,C,D LAMA i LABA, w kategorii C dodatkowo LAMA i inhPDF4; LABA i inhPDF4; w kategorii D ponadto LABA i wGKS i LAMA; LABA i wGKS i inhPDF4.

Interwencje do stosowania w kategoriach B, C, D wg wytycznych praktyki klinicznej PTChP 2014 i GOLD 2014.

Kategorie POChP	I wybór	II wybór
B	n. d.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA
C	n. d.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LAMA lub ▪ LAMA i inh-PDE4 lub ▪ LABA i inh-PDE4
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i LAMA lub ▪ LABA + wGKS i inh-PDE4 lub ▪ LABA i LAMA lub ▪ LAMA i inh-PDE4

Ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu są obecnie finansowane: LABA/wGKS: (flutikazon z salmeterolem (FP/SAL); budesonid z formoterolem (BUD/FORM); beclometason z formoterolem (BDP/FORM); LABA: formoterol (FORM), indacaterol (INDA), salbutamol (SAL); LAMA: bromek glikopirynium (BGLY), bromek tiotropium (TIO).

Z grupy LAMA/LABA dostępny jest na rynku INDA/GLY, z grupy inhPDF4: roflumilast, cilomilast. Pomimo, że nie są one objęte finansowaniem ze środków publicznych, wnioskodawca przedstawił porównanie ocenianej technologii z innym lekiem z grupy LAMA/LABA – INDA/GLY.

Zakres przedstawionych przez wnioskodawcę komparatorów jest niepełny. Pominięto możliwość do zastosowania terapię LABA/wGKS i LAMA.

Można by rozważyć porównanie w analizie klinicznej komparatorów z grup terapeutycznych leków wskazanych wyżej z uwzględnieniem podawania ich w oddzielnych inhalatorach, jeśli nie ma refundowanego w jednym inhalatorze.

Wnioskodawca do analizy jako komparatory wybrał oddzielnie leki z grup LAMA, LABA/wGKS i LAMA/LABA.

Opis wnioskowanego świadczenia

Anoro jest produktem dwuskładnikowym zawierającym w swoim składzie dwie substancje czynne: bromek umeklidyniowy z wilanterolem. Skojarzenie wziewnego długo działającego antagonisty receptora muskarynowego z wziewnym długo działającym agonistą receptora beta2-adrenergicznego, po inhalacji doustnej powoduje rozszerzenie oskrzeli.

Oceniany produkt nie jest objęty refundacją w żadnym wskazaniu.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę wnioskowanej technologii (UMEC/VI), przeprowadzono dla porównania z komparatorami z tej samej grupy terapeutycznej (LAMA/LABA vs LAMA+LABA). Brak badań bezpośrednio porównujących UMEC/VI z opcjami terapeutycznymi z grupy LABA + LAMA (INDA/GLY, TIO+FORM, TIO+SAL, TIO+INDA) w populacji docelowej pacjentów z POChP spowodował konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego na podstawie badań:

- ocenionych na 2-5/5 Jadad;
- dla populacji 3 263 pacjentów;
- z okresem interwencji w przedziale od 12 do 24 tyg. i 52 tyg;
- i okresem obserwacji w przedziale od 12 do 28 tyg. i 52 tyg.
- zaprojektowanych w większości w hipotezie *superiority*.

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył także 3 wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe badania kliniczne RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianego preparatu złożonego (UMEC/VI) z tiotropium (TIO) (LAMA/LABA vs TIO):

- średniej jakości ocenione na 3/5 w skali Jadad (Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a, Decramer 2014b);
- obejmujące populację 1759 pacjentów;
- z interwencją przez 24 tygodni;
- i okresem obserwacji 26 tygodni;
- zaprojektowanych w hipotezie *superiority*.

Ocenianą interwencję porównano z propionianem flutykazonu i salmeterolem (FP/SAL) (LAMA/LABA vs wGKS/LABA) w badaniu

- ocenionym na 4/5 punktów w skali Jadad;
- na populacji 717pacjentów;
- z okresem interwencji 12 tyg.;
- i okresem obserwacji 14-15 tyg.;
- zaprojektowanych w hipotezie *superiority*.

Wyniki

LAMA/LABA vs LAMA+LABA (UMEC/VI vs TIO+FORM, TIO+SAL, TIO+INDA)

Brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI a ocenianymi komparatorami w zakresie parametrów dotyczących:

- jakości życia oraz kontroli objawów choroby (TDI, SGRQ, terapia ratunkowa (inh./dobę));
- poprawy czynności płuc (w zakresie parametru t-FEV1).

LAMA/LABA vs LAMA (UMEC/VI vs TIO)

Na korzyść UMEC/VI różnicę istotną statystycznie wykazano w metaanalizie dla punktu końcowego (pk):

- jakość życia mierzona w skali SGRQ; ((MD (95% CI) -1,22 (-2,42; -0,03)), przy czym w badaniach Decramer 2014a oraz b wyniki te nie były istotne statystycznie);
- kontrola objawów choroby - jako zmniejszenie częstości stosowania leków ratunkowych w obu analizowanych grupach (MD (95% CI) -0,53 (-0,74; -0,32)).
- poprawa czynności płuc – dla pk trough FEV1 MD (95% CI) 0,10 (0,07; 0,12); dla pk trough FVC 0,11 (0,07; 0,15); (przy czym FEV1 – pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa mierząca funkcje płuc; trough FEV1 – wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką); FVC – natężona pojemność życiowa; trough FVC – wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką)).

Różnice pomiędzy grupami UMEC/VI vs TIO nie były istotne statystycznie dla:

- jakości życia – mierzonej, jako różnice w jakości życia w skali EQ-5D; dla odsetka pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa jakości życia definiowana, jako zmiana wartości w skali SGRQ o ≥ 4 pkt.
- zaostrzeń POChP w trakcie leczenia; duszności; ryzyka wystąpienia zaostrzenia.

LAMA/LABA vs LABA/wGKS (UMEC/VI vs. FP/SAL)

Różnicę wyników istotną statystycznie uzyskano dla:

- poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie t-FEV₁ (MD (95% CI) 0,09 (0,05; 0,12)).

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla pozostałych punktów końcowych w tym jakości życia (TDI, SGRQ, EQ-5D).

Ocena bezpieczeństwa

LAMA/LABA vs LAMA+LABA LUB LAMA/LABA (TIO+FORM, TIO+SAL, TIO+INDA, INDA/GLY)

Pacjenci stosujący UMEC/VI doświadczali istotnie statystycznie częściej:

- -zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania niż pacjenci stosujący INDA/GLY i TIO + FORM, oraz
- - infekcji dróg moczowych, gdzie obserwowano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI nad INDA/GLY.

Bak różnic istotnych statystycznie pomiędzy UMEC/VI a ocenianymi komparatorami w zakresie większości pozostałych ocenianych punktów końcowych.

LAMA/LABA vs LAMA (UMEC/VI vs TIO)

Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej UMEC/VI niż kontrolnej występowały:

- ból głowy wystąpił półtora raza częściej (OR (95% CI) 1,50 (1,05; 2,14),
- infekcje dolnych dróg oddechowych ponad trzy i półkrotnie częściej (OR (95% CI) 3,71 (1,03, 13,41)).

W grupie UMEC/VI vs TIO wystąpił większy odsetek:

- pacjentów z ostrym zaostrzeniem POChP o przebiegu ciężkim (2% vs 1%),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (5% vs 4%),
- zdarzeń niepożądanych ogółem (49% vs 46%)
- najczęstszych zdarzeń niepożądanych: bóle głowy (9 % vs 6%)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 5% osób z obu grup, najczęstsze zdarzenia niepożądane: zapalenie nosogardzieli po 7% w obu grupach. Liczba zgonów była niska w obu badanych grupach (<1%). Dla większości wyników nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy grupami UMEC/VI a TIO.

LAMA/LABA vs LABA/wGKS (UMEC/VI vs. FP/SAL)

W grupie UMEC/VI vs FP/SAL:

- najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były bóle głowy (9% vs 7%),
- zdarzenia niepożądane ogółem (28% vs 29%),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (2% vs 4%),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania (2% vs 1%).

Częstość raportowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie przekraczała 2% i w ocenie badaczy nie były one związane z zastosowanym leczeniem; odnotowano 1 przypadek nagłego zgonu z powodów sercowych w grupie UMEC/VI, przy czym w opinii badaczy nie był on związany z otrzymywaną terapią.

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej, ocenianej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, dla ocenianej technologii medycznej.

Istnieją doniesienia, że stosowanie leków przeciwcholinergicznymi może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia demencji.

Agencja doszukała badania dot. konsekwencji stosowania leków antymuskarynowych (antycholinergicznymi), z których wynika, że długotrwałe stosowanie tych leków może zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju demencji.

Badanie zostało przeprowadzone na populacji około 3,5 tys. pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, bez demencji na początku badania, w ponad 7-letnim horyzoncie czasowym (kumulatywna 10-letnia obserwacja) Incydenty demencji i choroby Alzheimera oceniano przy użyciu standardowych kryteriów diagnostycznych. Najczęściej stosowanymi grupami leków antycholinergicznymi były trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, i leki przeciwskurczowe stosowane w celu złagodzenia objawów alergii, bezsenności, stanów lękowych, depresji i nadmiernej aktywności pęcherza.

Wnioskowanie o korzyściach zdrowotnych możliwych do uzyskania w wyniku zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji na podstawie uzyskanych wyników może nie znaleźć odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, z uwagi na:

- populację pacjentów uwzględnioną w badaniach włączonych przez wnioskodawcę do analizy klinicznej, która jest szersza od wnioskowanej. Obejmuje ona także pacjentów z POChP o łagodnym przebiegu, dla których w międzynarodowych i krajowych wytycznych nie wskazuje się możliwości stosowania wnioskowanej technologii;
- zastosowanie drugorzędowych punktów końcowych (tzw. surogaty) przyjętych do pomiaru efektu w badaniach. W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej surogatowe punkty końcowe oceniające poprawę czynności płuc poprzez zmiany FEV1 lub FVC stanowią podstawowy miernik aktywności leczenia są powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla korzyści zdrowotnej pacjenta, jednak EMA wskazuje, że to niewystarczające z punktu widzenia pacjenta do określenia efektu terapeutycznego i powinno się je oceniać wspólnie z innymi istotnymi statystycznie i klinicznie z punktu widzenia pacjenta punktami końcowymi;
- Wnioskowanie o zmniejszeniu częstości zaostrzeń w wyniku zastosowanej interwencji jest ograniczone z uwagi na krótki okres obserwacji, podczas którego zaostrzenia mogą nie wystąpić. Należy mieć jednak na uwadze ujawnienie się w tym okresie wzrostu możliwości wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych.
- Ograniczenia wynikające z dostępności danych oraz z procesu opracowania analiz: m.in. braku konsekwencji w zakresie kryteriów włączenia i wyłączenia badań, wnioskowania w

oparciu o wyniki porównania pośredniego, które może być obarczone niepewnością wynikającą z ograniczeń samej metody; w przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie do precyzji wyniku; część danych wykorzystywanych przez wnioskodawcę do przeprowadzenia obliczeń, która nie była dostępna w publikacji pełnotekstowej z badania była uzupełniana danymi odnalezionymi w innych źródłach.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Oceny ekonomicznej dokonano w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (NFZ+Pacjent), z uwagi na współpłacenie płatnika i pacjenta za leczenie POChP. Oszacowań dokonano z użyciem dwóch technik analitycznych w dożywotnym, 36-cio letnim horyzoncie czasowym. Wykorzystano model Markowa o rocznym cyklu.

Analizę kosztów użyteczności zastosowano dla porównania UMEC/VI vs. TIO oraz UMEC/VI vs. FP/SAL, analizę minimalizacji kosztów dla porównania UMEC/VI z TIO + INDA; TIO + FORM oraz TIO+SAL.

Wyniki analizy kosztów użyteczności wnioskodawcy dla porównania z UMEC/VI vs. TIO wskazują na potencjalne oszczędności z zastosowania UMEC/VI zamiast TIO rzędu 196,48 zł na pacjenta z perspektywy płatnika publicznego i dodatkowe koszty w wysokości 3800,69 z perspektywy wspólnej.

Cena zbytu netto dla opakowania UMEC/VI, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania UMEC/VI zamiast TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (119 577 zł), wynosi 401,96 zł z perspektywy płatnika i ok. 295,53 zł z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Dla porównania UMEC/VI vs. FP/SALz perspektywy płatnika publicznego wyniki analizy wskazały na potencjalne oszczędności oszacowane na 462,14 zł oraz dodatkowe koszty w wysokości 4 311,44 zł na pacjenta z perspektywy wspólnej. Cena zbytu netto dla opakowania UMEC/VI , przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania UMEC/VI zamiast FP/SAL jest równy założonemu progowi opłacalności (119 577 zł), wynosi 377,52 zł z perspektywy płatnika i 271,96 zł z perspektywy wspólnej.

Analiza minimalizacji kosztów wnioskodawcy wskazała, że przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych,

z perspektywy płatnika publicznego w przyjętym dożywotnim horyzoncie czasowym oceniana technologia jest:

- terapią tańszą od terapii TIO + FORM o 877,00 zł; cena zbytu netto przy której współczynniki kosztów-efektywności porównywanych terapii są równe, wynosi 168,53 zł;
- terapią tańszą od terapii TIO + SAL o 4 023,00 zł; cena zbytu netto wynosi 205,94 zł;
- terapią tańszą od terapii TIO + INDA o 2 489,72 zł, cena zbytu netto wynosi 187,70 zł.

z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym oceniana technologia jest:

- droższa od stosowania TIO+FORM o 2 715,92 zł; cena zbytu netto dla opakowania UMEC/VI , przy której współczynniki kosztów-efektywności porównywanych terapii są równe, wynosi 135,62 zł;
- tańsza od stosowania TIO+SAL o 1 215,40 zł; cena zbytu netto wynosi 168,21 zł;
- tańsza od stosowania TIO+INDA o 5 935,76 zł, cena zbytu netto wynosi 207,51 zł.

Zauważyć należy, że model przedstawiony przez wnioskodawcę może nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie dostosowania do leczenia pacjentów z POChP.

Wątpliwości budzi przyjęcie założenia o możliwości przełożenia korzyści zdrowotnych uzyskanych w 12 lub 24 tyg. okresie interwencji i obserwacji na 36-letni horyzont czasowy. Skrócenie założonego horyzontu czasowego do rocznego zmienia wnioskowanie i wskazuje na ujawnienie się kosztów dla płatnika publicznego rzędu około 254 zł na jednego pacjenta przy zastosowaniu terapii UMEC/VI zamiast TIO oraz 109 zł przy zastosowaniu UMEC/VI zamiast FP/SAL.

Dla analizy minimalizacji kosztów zmiana horyzontu na roczny wskazuje na zmniejszenie się wykazywanych przez wnioskodawcę oszczędności odpowiednio do:

Z perspektywy płatnika publicznego:

- dla terapii TIO + SAL do 355 zł
- dla terapii TIO + INDA do 190 zł.
- dla terapii TIO + FORM do około 16 zł;

Z perspektywy wspólnej:

- dla terapii TIO + SAL do 131 zł
- dla terapii TIO + INDA do 640 zł.
- dla terapii TIO + FORM koszty stosowania UMEC/VI są wyższe o ok. 293 zł;

Uwagę zwraca niewielka różnica w kosztach terapii UMEC/VI vs TIO będąca wynikiem analizy kosztów użyteczności. Z uwagi na niewielką różnicę korzyści zdrowotnych należałoby rozważyć przeprowadzenie obliczeń w technice minimalizacji kosztów.

Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania kolejnych terapii w przypadku pogorszenia stanu zdrowia, w modelowanym horyzoncie czasowym nie uwzględniono możliwości przejścia na inną terapię.

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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań n klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wykonano z perspektywy płatnika oraz wspólnej (pacjenta i płatnika publicznego) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Niepewność oszacowania wielkości populacji docelowej wnioskodawca próbował zmniejszyć poprzez porównanie z liczbą sprzedanych dawek preparatów w tej grupie, wyznaczoną w oparciu o rzeczywiste dane sprzedażowe. Udziały w rynku poszczególnych leków oszacowano także na podstawie danych ze sprzedaży. Przyjęto założenie, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wypieranie z rynku leków z grupy LABA + LAMA.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Anoro w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie płatnika publicznego będą [REDAKTOWANE]

Przeprowadzono obliczenia własne uwzględniając prognozy sprzedaży produktu w analizowanej perspektywie. Wyniki oszacowań Agencji wskazują, iż przy odsetkach zastępowania wGKS/LABA lub LAMA w trzecim roku powyżej 10%, wydatki ponoszone przez pacjenta zaczynają przewyższać oszczędności płatnika publicznego (NFZ). Wyniki te są zbliżone do oszacowań wg modelu wnioskodawcy.

Wnioskując o wpływie na system ochrony zdrowia decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej należy mieć na uwadze, co następuje:

- Populacja docelowa pacjentów dla wnioskowanej technologii w scenariuszu prognozowanym może być niedoszacowana. Populacja może ulec zwiększeniu ze względu na zmianę leku w populacji aktualnie stosującej LAMA +LABA (z uwagi na potencjalnie wygodniejszą formę i dawkowanie leku raz na dobę).
- Podczas szacowania w oparciu o dane sprzedażowe należy mieć na uwadze także zmiany okresowe zużycia leków wynikające ze współpracy pacjenta w procesie terapeutycznym *compliance*, co ma wpływ na dane sprzedażowe.
- Istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii POChP są koszty związane z leczeniem zaostrzeń oraz wzrostem liczby infekcji dolnych dróg oddechowych, na co wskazała analiza bezpieczeństwa.

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia stabilnej postaci POChP (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 2014 i Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, PTChP 2014), zaznaczono podział pacjentów na kategorie A-D:

- kategoria A — niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby,
- kategoria B — niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby,
- kategoria C — wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby,
- kategoria D — wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby.

Leki z grupy LAMA/LABA wskazano do stosowania jako lek pierwszego wyboru w grupie D lub lek drugiego wyboru grupach B,C,D.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2015, Scottish Medicines Consortium SMC 2015, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2014, National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2014.

- CADTH/CDEC rekomenduje finansowanie (i poszerza wskazania refundacyjne o bronchit i rozedmę płuc) w POChP umiarkowanej do ciężkiej (określonych spirometrycznie) lub z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie LABA lub LAMA.
- SMC – pozytywnie w leczeniu podtrzymującym POChP.
- PBAC – pozytywnie w leczeniu POChP u pacjentów u których nastąpiła stabilizacja choroby w trakcie skojarzonego leczenia LAMA + LABA. Leku nie należy stosować łącznie z ICS/LABA, lub monoterapią LAMA lub LABA. Lek nie jest refundowany w leczeniu astmy. Lek nie jest wskazany jako początkowe leczenie rozszerzające oskrzela w POChP.

- NCPE – wydał pozytywną rekomendację po nieprzeprowadzeniu pełnej oceny farmakoekonomicznej.

Niemiecki IQWiG w 2014 r. dokonał oceny wielkości dodatkowego efektu UMEC/VI. W grupie dorosłych pacjentów z POChP w st. II oraz dorosłych pacjentów z POChP w st. III lub wyższym z mniej niż 2 zaostrzeniami rocznie. stwierdzono brak dowodów na dodatkowy efekt w porównaniu z LABA i/lub LAMA. W grupie dorosłych pacjentów z POChP w st. III lub wyższym z 2 lub więcej zaostrzeniami rocznie stwierdzono brak dowodów na dodatkowy efekt w porównaniu z LABA i/lub LAMA z dodatkowym przyjmowaniem wGKS.

Niemiecki G-BA w 2015 r. wydał decyzję o braku dodatkowego efektu UMEC/VI w następujących grupach:

- Pacjenci z POChP w średnim stopniu zaawansowania ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ w.n.) w porównaniu do LABA lub LAMA lub LABA + LAMA,
- Pacjenci z POChP w stopniu zaawansowania większym niż wskazany powyżej ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ w.n. lub $FEV1 < 30\%$ w.n. lub niewydolność oddechowa) z 2 lub więcej zaostrzeniami rocznie w porównaniu do leczenia wGKS dodanymi do terapii podstawowej (LABA lub LAMA lub LABA + LAMA).

Z danych przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Anoro refundowany jest w 7 krajach (Dania, Irlandia, Liechtenstein, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria, Wielka Brytania) EU/EFTA (na 30 wskazanych). W żadnym z nich nie stosuje się instrumentów dzielenia ryzyka. Refundacja jest zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego we wszystkich z wyjątkiem Norwegii, gdzie refunduje się we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc umiarkowana i ciężka u pacjentów z wartością $FEV1 < 65$. W Danii poziom refundacji wynosi 50% - 85%, w Niemczech 90%, w pozostałych krajach wynosi 100%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4.2015), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Anoro, proszek do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy, EAN 5909991108984, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), 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 29/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Anoro (umeclidiniowy bromek + wilanterol), EAN 5909991108984, we wskazaniu: „W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Anoro (umeclidiniowy bromek + wilanterol), EAN 5909991108984, we wskazaniu: „W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Anoro (umeclidiniowy bromek + wilanterol) we wskazaniu: „W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia

objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4350-1/2015.

3. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i astma. http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/copd_and_asthma/version_polish.php
4. Częstość występowania POChP i rozpowszechnienie palenia tytoniu w Małopolsce – wyniki badania BOLD w Polsce - http://www.pamw.kei.pl/sites/default/files/pamw_09_nizankowska_org_pl.pdf
5. Akademia PTChP. Epidemiologia. http://www.akademiaptchp.pl/strefa_specjalisty/zalecenia_polskiego_towarzystwa_chorob_pluc/epidemiologia
6. Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia, A Prospective Cohort Study <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2091745>; JAMA Intern Med. 2015;175(3):401-407. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663.
7. <http://czasopisma.viamedica.pl/pap/article/download/28000/22814> Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 2–4.