



# Agencja Oceny Technologii Medycznych

## Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego  
**Seebri Breezhaler (glikopironiowy bromek)**  
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym  
oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby  
u dorosłych pacjentów z przewlekłą  
obturacyjną chorobą płuc

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-18/2013

Data ukończenia: 07.11.2013

## Wykaz skrótów

**Agencja / AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AE** – Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy

**AK** – Analiza Kliniczna wnioskodawcy

**AWA** – Analiza Weryfikacyjna Agencji

**AWB** – Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**DDD** – (ang. Defined Daily Dose) – zdefiniowana dawka dzienna

**FEV1** – (ang. forced expiratory volume in 1 second) - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

**FVC** – (ang. forced vital capacity) pojemność życiowa mierzona w czasie największego wydechu

**GKS** – glikokortykosteroidy

**GLY** – bromek glikopirronium

**GUS** – Główny Urząd Statystyczny

**IND** – indaketerol

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**LABA** – (ang. long acting  $\beta$ 2-agonists) długo działający agoniści receptorów  $\beta$ -adrenergicznych

**LAMA** – (ang. long acting muscarinic antagonists) - długo działające leki przeciwcholinergiczne

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**PDE-4** – inhibitory fosfodiesterazy 4

**PLC** – placebo

**POCHp** – przewlekła obturacyjna choroba płuc

**QVA149** – produkt złożony (GLY + IND)

**RK** – Rada Konsultacyjna

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RP** – Rada Przejrzystości

**SABA** – (ang. short acting  $\beta$ 2-agonists) krótko działające beta2-mimetyki

**SAMA** – (ang. short-acting muscarinic antagonist) krótko działający antagoniści receptora muskarynowego

**SSRI** – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TIO** – tiotropium

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**wGKS** – wziewne glikokortykosteroidy

**ZN** – zdarzenia niepożądane

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....  | <b>6</b>  |
| <b>2. Problem decyzyjny</b> .....  | <b>7</b>  |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku.....   | 7         |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ..... | 8         |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....            | 8         |
| 2.4. Problem zdrowotny.....  | 10        |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....  | 13        |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....                                      | 13        |
| 2.5.2. Status rejestracyjny .....  | 13        |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....  | 13        |
| <b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....   | <b>14</b> |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne.....  | 14        |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....                         | 14        |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....                            | 19        |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....  | 19        |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....          | 19        |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....   | 19        |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....  | 19        |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....  | 20        |
| 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....              | 20        |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....                         | 23        |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....                              | 24        |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności.....  | 24        |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....   | 26        |
| <b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....   | <b>31</b> |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....  | 31        |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....   | 31        |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....   | 35        |
| 4.4. Wyniki analizy ekonomicznej .....   | 37        |
| 4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....                         | 37        |
| 4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....                         | 38        |
| 4.4.3. Obliczenia własne agencji .....   | 38        |
| <b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....   | <b>40</b> |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                             | 40        |

---

|  |           |
|--|-----------|
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....              | 40        |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....                                    | 42        |
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....                                     | 42        |
| 5.3.2. Obliczenia własne agencji .....                                       | 43        |
| <b>6. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii .....</b> | <b>43</b> |
| <b>7. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>                  | <b>44</b> |
| <b>8. Opinie ekspertów.....</b>  | <b>45</b> |
| <b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>                                | <b>47</b> |
| <b>10. Źródła.....</b>   | <b>51</b> |
| <b>11. Załączniki .....</b>  | <b>52</b> |

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

30.08.2013 r.  
MZ-PLR-460-19287-2/MKR/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:  
objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Seebri Breezhaler (glikopironiowy bromek), 44 mcg, 30 x 1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator,  
kod EAN: 5909991000882
- Wnioskowane wskazanie:

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

Deklarowany poziom odpłatności:

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Wielka Brytania

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 30.08.2013 r., znak MZ-PLR-460-19287-2/MKR/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego

- **Seebri Breezhaler (bromek glikopirionium)**, 44 mcg, 30 x 1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator, kod EAN: 5909991000882.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: [REDACTED]

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 10.10.2013 r., znak AOTM-OT-4350-18(8)/AgB/2013, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 15.10.2013 r., znak MZ-PLR-460-19287-3/MKR/13, Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 31.10.2013 r., pismem znak MZ-PLR-460-19287-4/MKR/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). [REDACTED]. Kraków, [REDACTED] 2013 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). [REDACTED]. Kraków, maj 2013 r.
- Analiza ekonomiczna glikopirionowego bromku (produkt leczniczy Seebri Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). [REDACTED]. Kraków, 29 maja 2013 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Seebri Breezhaler® (glikopirionowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wersja 1.2, z dnia 25 października 2013 r. [REDACTED]. Kraków, 25 października 2013 r.
- Uzupełnienie [REDACTED] do raportu HTA dla preparatu Seebri Breezhaler® (glycopyrronium bromide) [REDACTED]. Załącznik do pisma MZ z dnia 29.10.2013 r., znak MZ-PLR-460-19287-4/MKR/13.

W ramach przesłanych uzupełnień wnioskodawca przedłożył nową AWB (wersja 1.2), oraz [REDACTED]. W przedłożonych dokumentach, stwierdzono niespełnienie wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Szczegółowy opis niespełnionych wymagań znajduje się w rozdziale 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Seebri Breezhaler nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTM.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Stanowiska RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM dotyczące technologii alternatywnych

| Nr i data wydania  | Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM  |
|--|--|
| <b>Tiotropium</b>  |  |
| <b>Stanowisko RK nr 67/20/2010 z dnia 20 września 2010 r.</b>          | <p>RK uznała za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia <b>Spiriva, ani zmianę</b> w zakresie poziomu lub sposobu, czy warunków jego realizacji.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b><br/>Zdaniem Rady, obecny sposób finansowania produktu leczniczego Spiriva zapewnia dostęp do leczenia pacjentom najbardziej potrzebującym jednocześnie ograniczając obciążenia dla budżetu płatnika publicznego. Rada uważa, że przedstawione dane nie uzasadniają potrzeby zmiany dotychczasowego sposobu finansowania produktu leczniczego Spiriva ze środków publicznych.</p>   |
| <b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 33/2010 z dnia 20 września 2010 r.</b> | <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania, ani warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej Spiriva (tiotropium) we wskazanym: ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową, oraz w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b><br/>Wnioskowana zleceniem zmiana sposobu finansowania oraz wynikające z niej zwiększenie zużycia leku skutkują wzrostem wydatków budżetowych płatnika publicznego o ok. 7,53 mln złotych w pierwszym roku oraz ok. 12,13 mln i ok. 17 mln złotych w latach kolejnych oraz zmniejszenie współpłacenia pacjenta o ok. 3,09 mln, 2,98 mln i 2,87 mln złotych w kolejnych latach.</p> <p><u>Przewidywany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z wprowadzeniem wnioskowanej zmiany finansowania tiotropium w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc skutkuje brakiem rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie proponowanych rozwiązań.</u></p>   |
| <b>Indakaterol</b>   |  |
| <b>Stanowisko RK nr 75/23/2010 z dnia 8 listopada 2010 r.</b>          | <p>RK uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b>, jako świadczenia gwarantowanego, leku <b>Onbrez Breezhaler</b> (indacaterol maleate): w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); w leczeniu ciężkiej postaci POChP udokumentowanej badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b><br/>Rada uznała, że indakaterol jest lekiem nowym, obiecującym, ale jeszcze niewystarczająco przebadanym, zwłaszcza pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Biorąc pod uwagę brak wyraźnej przewagi skuteczności indakaterolu nad komparatorami oraz fakt szerokiego dostępu pacjentów do leków stosowanych w POChP, Rada nie uznała za zasadne zakwalifikowanie preparatu Onbrez Breezhaler jako świadczenia gwarantowanego.</p>   |
| <b>Stanowisko RP nr 11/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</b>                | <p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> leku Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsułek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1&lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b><br/>Aktualne rekomendacje GOLD 2011 nie preferują żadnego pojedynczego sposobu leczenia u chorych na ciężką postać POChP, bowiem wykazują one podobną skuteczność kliniczną. Brak badań dokumentujących wpływ indakaterolu na zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP i śmiertelności w tej grupie pacjentów w porównaniu z obecnymi komparatorami. Nie ma również uzasadnienia do ograniczenia wskazań leczenia indakaterolem do ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP, gdyż podobną skuteczność wykazuje w postaci umiarkowanej. Brak również długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo przyjmowania indakaterolu łącznie z wziwymi glikokortykoidami, zgodnie z rekomendacjami GOLD 2011. Objawy niepożądane po stosowaniu indakaterolu są porównywalne do komparatorów a niektóre, w tym kaszel, statystycznie częstsze. Na odnotowanie zasługuje fakt, iż brak danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z randomizowanych badań klinicznych stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tyg. Pomimo wczesnej /po 12 tyg./opisywanej przewagi nad innymi preparatami z grupy LABA w zakresie poprawy wskaźników czynnościowych płuc, po 26 tyg. nie odnotowano różnic znamienych statystycznie przy ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ czy do redukcji duszności ocenianej wg skali TDI.</p> |



| <b>Flutikazon</b>  |  |
|--|--|
| <b>Stanowisko RK nr 83/2011 z dnia 26 września 2011 r.</b>             | <p>RK uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>RK uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce gl kokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (szczególnie w porównaniu z cyklezonidem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową podczas stosowania w dużych dawkach), zajmuje istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy. Chorzy długotrwałe przyjmujący kortykosteroidy wziewne dostosowują się do określonego typu urządzenia dozującego lek. Różne systemy inhalacyjne aplikujące steroidy wziewne charakteryzuje różny potencjał wywoływania miejscowych działań niepożądanych, co przekłada się na tolerancję i skuteczność terapii. Technika inhalacji dla każdego inhalatora jest inna, złe stosowanie prowadzi do spadku depozycji płucnej nawet do zera. Stąd ważne jest dostosowanie typu inhalatora do umiejętności i preferencji pacjenta. Usunięcie flutykazonu z wykazu leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej niosłoby ryzyko związane z koniecznością przestawienia pacjentów na wziewny kortykosteroid podawany w inny sposób, co może prowadzić do utraty kontroli astmy lub POChP w grupie osób leczonych flutykazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji.</p> |
| <b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 68/2011 z dnia 26 września 2011 r.</b> | <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji przychyła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż nie jest zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p>   |
| <b>Roflumilast</b>   |  |
| <b>Stanowisko RK nr 88/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010 r.</b>           | <p>RK uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> jako świadczenia gwarantowanego leku Daxas (roflumilast) u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Roflumilast jest lekiem z nowej grupy stosowanej w POChP, zmniejszającym ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby, ale bez wpływu na śmiertelność i jakość życia pacjentów. Brak jest długofalowych badań, jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Finansowanie roflumilastu wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie, wobec czego Rada nie uważa za zasadne finansowanie tego leku ze środków publicznych.</p>   |

## 2.4. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny opracowano w oparciu o wytyczne PTChP 2012, o ile nie wskazano inaczej.

### Definicja

Klasyfikacja ICD-10: J44 Inna przewlekła zaporowa choroba płuc. (ICD-10 Version: 2010)

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

### Epidemiologia

Oceny epidemiologiczne częstości występowania POChP różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej reprezentatywności. W ostatnim dziesięcioleciu przeważały badania, w których dla potwierdzenia choroby stosowano spirometrię, a za dolną granicę wieku badanych przyjmowano 40 lat. Częstość występowania POChP u badanych powyżej 40. roku życia, potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi 8,9%.

Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. Wskaźnik zgonów wynosił 21/100 000 ludności i w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się. W 1980 roku wynosił on 18,8/100 000 ludności.

W badaniach epidemiologicznych nad częstością występowania POChP stwierdzono, że choroba była już wcześniej rozpoznana u mniej niż 20% chorych. Byli to w większości chorzy z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby według poprzedniej klasyfikacji GOLD. Szacuje się, że w Polsce około 80% chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby i rzadko jest ona rozpoznana.

### Etiologia

Czynnikami ryzyka są 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.

### Mechanizmy choroby

Wymienione czynniki etiologiczne prowadzą do przewlekłego zapalenia w oskrzelach, w mięszu płuc i w naczyniach płucnych. Przewlekły proces zapalny i wynikająca zeń przewaga proteinaz nad antyproteinazami oraz stres oksydacyjny są przyczyną niszczenia mięszu płuc i nieodwracalnych zmian w obrębie drobnych dróg oddechowych. Zniszczenie mięszu płucnego, które zmniejsza sprężystość płuc oraz zmiany strukturalne w obrębie drobnych dróg oddechowych prowadzące do ich zwężenia są głównymi przyczynami ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela w czasie wydechu. Na trwałe zmiany strukturalne w obrębie obwodowych dróg oddechowych nakładają się elementy odwracalne, jakimi są obrzęk, hipersekrecja śluzu i skurcz mięśni gładkich, które także powodują zwiększenie oporu oskrzelowego i utrudnienie przepływu powietrza.

### Zaostrzenia choroby

Zaostrzenie POChP charakteryzuje się nagłym pogorszeniem stanu klinicznego chorego, objawiającym się najczęściej nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odkrztuszonej plwociny, trwającym co najmniej 24-godziny oraz zmuszającym chorego do korzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia.

Częste zaostrzenia POChP powodują przyspieszenie rocznego spadku wartości FEV1 oraz pogorszenie jakości życia chorych. Zaostrzenia POChP są istotnym powodem zwiększonej umieralności chorych. Częste wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje chorych z zaostrzeniami POChP znacznie zwiększają koszty leczenia dla systemu ochrony zdrowia.

### Rozpoznanie

Podział choroby na kategorie zaawansowania ma istotny aspekt praktyczny, bowiem według niego podejmowane są odpowiednie decyzje terapeutyczne. Dotychczas stosowano podział choroby na cztery

stopnie zaawansowania uwzględniające jedynie wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela mierzony wielkością FEV1 wyrażoną w procentach wartości należnej.

- Stopień I (postać łagodna) – FEV1/FVC < 0,7, FEV1 ≥ 80% wartości należnej;
- Stopień II (postać umiarkowana) – FEV1/FVC < 0,7, 80% > FEV1 ≥ 50% wartości należnej;
- Stopień III (postać ciężka) – FEV1/FVC < 0,7, 50% > FEV1 ≥ 30% wartości należnej;
- Stopień IV (postać bardzo ciężka) – FEV1/FVC < 0,7, FEV1 < 30% wartości należnej.

Nowo proponowany podział uwzględnia nie tylko ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV1, lecz również nasilenie duszności lub innych objawów POChP oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby. W ten sposób powstają 4 kategorie oceniające POChP:

- Kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC<sup>1</sup> ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT<sup>2</sup> < 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 ≥ 50% w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 ≥ 50% w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.

(W przypadku wystąpienia jednej lub więcej hospitalizacji z powodu zaostrzeń POChP należy pacjenta przypisać do grupy wysokiego ryzyka zaostrzeń.)

## Leczenie

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

Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest skłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska szkodliwych pyłów i gazów. Począwszy od kategorii B choroby, u chorych z dusznością należy stosować rehabilitację oddechową. U chorych z utrwaloną, ciężką niewydolnością oddychania należy stosować domowe leczenie tlenem. Wybranym chorym z rozedmą można proponować leczenie chirurgiczne.

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego. Ewentualna zmiana leczenia w stabilnym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia.

<sup>1</sup> Zmodyfikowana skala duszności według British Medical Research Council (mMRC)

Stopień 0 – Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku; Stopień 1 – Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie; Stopień 2 – Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim; Stopień 3 – Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim; Stopień 4 – Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się

<sup>2</sup> Test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (CAT, COPD Assessment Test)

Każdą z kategorii ocenia się w skali 0 – 5. Wynik końcowy stanowi sumę punktów dla wszystkich kategorii. Kategoria (zakres): 1: Nigdy nie kaszlę – Kaszlę cały czas; 2: W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) – Moje oskrzela są całkowicie wypełnione w oskrzelach płwociną (śluzem); 3: W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej – Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej; 4: Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę – Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę po schodach na półpiętro lub wchodzę po schodach na półpiętro; 5: Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem – Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu wszelkich czynności w domu; 6: Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się pewnie – Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie; 7: Sypiam dobrze – Z powodu choroby płuc sypiam źle; 8: Mam dużo energii do działania – Nie mam w ogóle energii do działania

---

Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP — poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są:

- leki rozszerzające oskrzela,
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4.

Ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki.

### **Przebieg choroby**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest chorobą toczącą się kilkadziesiąt lat. Jej progresja jest oceniana szybkością rocznego ubytku FEV1. U zdrowej osoby wynosi on 20–30 mL rocznie i zaczyna się ujawniać między 20. i 30. rokiem życia. U znacznej części chorych na POChP roczny ubytek FEV1 wynosi powyżej 40 mL, a u niektórych może być nawet większy niż 100 mL/rok. Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV1 zależy od takich czynników jak nadprodukcja śluzu oraz częstość i długość trwania zaostrzeń choroby. Zazwyczaj po obniżeniu się FEV1 do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. W umiarkowanym okresie choroby duszność podczas wysiłku występuje u około 50% chorych. U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby.

U chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętniczej utrzymują 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. Chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania.

U chorych z obniżonym napędem oddechowym dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności serca.

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN   | Seebri Breezhaler, 44 mcg, 30 x 1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator, EAN: 5909991000882.  |
| Kod ATC                               | R03BB06   |
| Postać                                | Proszek do inhalacji w kapsułce twardej   |
| Substancja czynna                     | Bromek gl kopironiowy   |
| Droga podania                         | Podanie wziewne   |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Długo działający, wziewny antagonist receptorów muskarynowych (lek antycholinergiczny), przeznaczony do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POChP. |

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

|   |  |
|---|--|
| Procedura rejestracyjna                           | Centralna  |
| Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | 28.09.2012 r.  |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania            | Produkt leczniczy Seebri Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). |
| Przeciwwskazania                                  | Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (przyj. analityka AOTM: laktoza jednowodna, magnezu stearynian)  |
| Dawkowanie  | Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler.   |
| Status leku sierocego                             | NIE  |

Decyzją Komisji Europejskiej, warunkiem dopuszczenia do obrotu przedmiotowego produktu leczniczego jest przeprowadzenie przez podmiot odpowiedzialny badania porejestracyjnego oceniającego wpływ bromku glikopironium na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych (badanie ma być zaprojektowane jako kohortowe, obejmujące międzynarodową bazę danych). Określono następujące punkty czasowe wykonania w/w zadania:

- proponowany protokół badania w ciągu 3 miesięcy od dopuszczenia do obrotu w Europie,
- wyniki analizy pośredniej 1 rok po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek w Europie,
- raport końcowy 5 lat po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek. (ChPL Seebri)

W związku z powyższym, Seebri Breezhaler objęty jest dodatkowym monitorowaniem (symbol czarnego trójkąta w dokumentacji rejestracyjnej leku).

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

|   |  |
|---|--|
| Proponowana cena zbytu netto            |  |
| Kategoria dostępności refundacyjnej     |  |
| Wnioskowane wskazanie                   |  |
| Poziom odpłatności                      |  |
| Grupa limitowa                          |  |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka |  |



### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanych wskazaniach na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych oraz interwencje stosowane w Polsce na podstawie opinii ankietowanych ekspertów przedstawiono poniżej. Wykaz interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu został przedstawiony w Załączniku 6.

W ramach wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono następujące zalecenia: GOLD 2013 (pominięto mniej aktualne), PTChP 2012, ICSI 2013, ACP 2011, NICE 2010, ATS 2004. Z powyższych, biorąc pod uwagę opinie polskich ekspertów, przedstawiono jedynie zalecenia GOLD 2013 i PTChP 2012.

#### Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

- Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu

Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc):

W przewlekłym leczeniu stosowane są leki rozszerzające oskrzela:

1. Z grupy betamimetków SABA (salbutamol, fenoterol) i LABA (salmeterol, formoterol, indakaterol)
2. Z grupy cholinolityków SAMA (bromek ipratropium) LAMA tiotropium
3. Leczenie skojarzone SABA/SAMA Berodual (fenoterol plus bromek ipratropium)
4. Metyloksantyny teofilina i inhibitor PD4 – roflumilsat

Dr med. Dr med. Piotr Dąbrowiecki (Prezes Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę i Choroby Alergiczne i Przewlekłe Obturacyjne Choroby Płuc):

Lista technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce w leczeniu podtrzymującym POChP:

1. Agoniści receptora beta2-adrenergicznego:
  - a. Krótko działający (SABA): albuterol, salbutamol
  - b. Długo działający (LABA): formoterol, salmeterol, indakaterol
2. Cholinolityki:
  - a. Krótko działające (SAMA): bromek ipratropium
  - b. Długo działające (LAMA): bromek tiotropium
3. Połączenie SABA i SAMA w jednym inhalatorze: salbutamol+ipratropium
4. Metyloksantyny: aminofilina, teofilina o przedłużonym uwalnianiu
5. Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS): beklometazon, budesonid, flutykazon
6. Połączenie LABA+wGKS w jednym inhalatorze (FDC): formoterol/budesonid, salmeterol/flutykazon
7. Inhibitory fosfodiesterazy-4 (PDE-4): roflumilast
8. Glikokortykosteroidy doustne: prednizon, metylprednizolon

Codzienna praktyka kliniczna w Polsce zasadniczo odzwierciedla międzynarodowe rekomendacje GOLD, z kilkoma wyjątkami:

- częstsze w porównaniu z zaleceniami stosowania wziewnych glikokortykosteroidów (szczególnie w połączeniu z LABA w jednym inhalatorze – LABA/wGKS)
- mniejszy udział leków antymuskarynowych o długim działaniu (LAMA) w leczeniu podtrzymującym (EuroCOPD Audit, Chorostowska-Wynimko i wsp. Pneumonol i Alergol Pol 2012) (prawdopodobnie na skutek ograniczeń refundacyjnych dotyczących stosowania tej klasy leków)
- rzadsze korzystanie z inhibitorów fosfodiesterazy-4 (dostępność terapii).

- Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię

Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc):

Glicopyrronium stanowi alternatywę dla tiotropium i w przyszłości prawdopodobnie dla zarejestrowanego już innego cholinolityku bromku aclidinium.

---

Dr med. Dr med. Piotr Dąbrowiecki (Prezes Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę i Choroby Alergiczne i Przewlekłe Obturacyjne Choroby Płuc):

Biorąc pod uwagę przynależność glikopironium do klasy LAMA i zakres wniosku refundacyjnego, wnioskowana terapia w głównej mierze może zastępować tiotropium (Spiriva), jako alternatywny lek z klasy LAMA w zakresie, w jakim LAMA są obecnie stosowane.

W zależności od klasyfikacji pacjentów (grupy A-D) wnioskowana technologia może zastąpić LAMA, LABA, FDC (lub ewentualnie metyloksantyny):

Grupa A – dotychczasowe technologie są wystarczające

Grupa B – zastąpienie LAMA (jako alternatywa dla tiotropium) lub LABA (przy niewystarczającej kontroli czynności płuc), lub stałodawkowego połączenia LABA+wGKS (często w Polsce stosowanych w tej grupie pacjentów pomimo braku rekomendacji)

Grupa C – zastąpienie LAMA (jako alternatywa dla tiotropium), lub LAMA+wGKS (jako alternatywne leczenie rekomendowane przez GOLD 2013)

Grupa D – zastąpienie LAMA (jako alternatywa dla tiotropium), zastąpienie metyloksantyn (w wielolekowej terapii skojarzonej) w celu poprawy kontroli objawów, lub czynności płuc.

Grupy B-D: zastąpienie LABA lub LAMA ze względu na możliwość prawidłowej obsługi systemu inhalacyjnego.

Grupy B-D: zastąpienie LABA lub LABA+wGKS z powodu ograniczenia częstości dawkowania leku (z dwa razy na dobę do raz na dobę), co zwiększa odsetek pacjentów kontynuujących terapię zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego (compliance).

- Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu

Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc):

salbutamol, fenoterol, bromek ipratropium

Dr med. Dr med. Piotr Dąbrowiecki (Prezes Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę i Choroby Alergiczne i Przewlekłe Obturacyjne Choroby Płuc):

Biorąc pod uwagę przynależność glikopironium do klasy LAMA i zakres wniosku refundacyjnego, najtańszą technologią medyczną porównywalną z wnioskowaną terapią jest tiotropium (Spiriva).

- Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu

Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc):

Najskuteczniejsza jest terapia przy użyciu tiotropium.

Dr med. Dr med. Piotr Dąbrowiecki (Prezes Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę i Choroby Alergiczne i Przewlekłe Obturacyjne Choroby Płuc):

Najskuteczniejszą technologią medyczną stosowaną w leczeniu podtrzymującym POChP w monoterapii, z którą powinna być porównywana oceniana technologia jest tiotropium (Spiriva), ze względu na przynależność do klasy terapeutycznej LAMA, parametry skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, drogę podania leku (wziewnie) i częstotliwość podawania leku (raz na dobę).

W zależności od klasyfikacji pacjentów (stopnia obturacji, nasilenia objawów i ryzyka zaostrzeń) najskuteczniejsze terapie są rekomendowane jako zalecana terapia pierwszego wyboru (zaznaczony pogrubioną czcionką) lub wyboru alternatywnego przez GOLD 2013 (w ramach grup wyboru leki wymieniane są w kolejności alfabetycznej):

Grupa A: SABA lub SAMA; LABA, LAMA lub SABA+SAMA,

Grupa B: LABA lub LAMA; LABA+LABA

Grupa C: LABA+wGKS lub LAMA; LABA+LABA lub LABA+PDE-4 lub LAMA+PDE4

Grupa D: LABA+wGKS i/lub LAMA; LABA+wGKS+LABA, lub LABA+wGKS+PDE-4, lub LABA+LABA, lub LABA+PDE-4

Biorąc pod uwagę redukcję ryzyka zaostrzeń, jako wyznacznik skuteczności terapii, metaanaliza randomizowanych badań klinicznych wskazuje na 3 terapie skojarzone o najwyższej skuteczności (Mills i wsp. Clin Epid 2011): LABA+PDE-4, LABA+PDE-4, LABA+LABA+wGKS.

- Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce

Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc):

| Chory | I wybór                      | II wybór  | Alternatywne                                  |
|-------|------------------------------|---|---|
| A     | Doraźnie<br>SAMA lub<br>SABA | LAMA lub LABA<br>lub<br>SABA + SAMA   | Teofilina                                     |
| B     | LAMA lub LABA                | LAMA + LABA   | SABA i/lub SAMA<br>Teofilina                  |
| C     | LAMA lub<br>wGKS/LABA        | LAMA + LABA<br>wGKS + LAMA  | PDE4-inh.<br>SABA i/lub SAMA<br>Teofilina     |
| D     | LAMA lub<br>wGKS + LABA      | wGKS + LAMA lub<br>wGKS + LABA + LAMA lub<br>wGKS + LABA + PDE4-inh. lub<br>LAMA + LABA lub<br>LAMA + PDE4-inh. | Karbocysteina<br>SABA i/lub SAMA<br>Teofilina |

Dr med. Dr med. Piotr Dąbrowiecki (Prezes Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę i Choroby Alergiczne i Przewlekłe Obturacyjne Choroby Płuc):

Jak wyżej.

Rekomendacje GOLD 2013: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Revised 2013, [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc odzwierciedlają znowelizowane rekomendacje GOLD w ich brzmieniu z końca 2011 roku: Górecka i wsp. Pneumonol i Alergol Pol 2012



Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Kraj / region   | Organizacja, rok  | Rekomendowane interwencje   |   |   |  |                       |          |  |   |   |          |  |   |  |          |   |   |  |          |  |  |   |
|---|---|---|---|---|--|-----------------------|----------|--|---|---|----------|--|---|--|----------|---|---|--|----------|--|--|---|
| Świat   | GOLD 2013   | Rodzaj terapii powinien zależeć od nasilenia objawów choroby, ryzyka wystąpienia zaostrzeń oraz od dostępności leków. Chorzy zostają przydzieleni do jednej z 4 kategorii: 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.<br>Leczenie stabilnej postaci POChP:   |   |   |  |                       |          |  |   |   |          |  |   |  |          |   |   |  |          |  |  |   |
|   |   | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria POChP</th> <th>Rekomendowany wybór</th> <th>Alternatywny wybór</th> <th>Inne możliwe terapie*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>A</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA</li> <li>▪ SAMA</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ SABA + LABA</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>B</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>C</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA i LAMA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LABA i PDE4-inh.</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>D</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i/lub LAMA</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i LAMA</li> <li>▪ wGKS + LABA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LAMA i LABA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> <li>▪ Karbocysteina</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> | Kategoria POChP   | Rekomendowany wybór   | Alternatywny wybór   | Inne możliwe terapie* | <b>A</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA</li> <li>▪ SAMA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ SABA + LABA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul> | <b>B</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul> | <b>C</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA i LAMA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LABA i PDE4-inh.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul> | <b>D</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i/lub LAMA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i LAMA</li> <li>▪ wGKS + LABA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LAMA i LABA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> <li>▪ Karbocysteina</li> </ul> |
|   |   | Kategoria POChP   | Rekomendowany wybór   | Alternatywny wybór  | Inne możliwe terapie*  |                       |          |  |   |   |          |  |   |  |          |   |   |  |          |  |  |   |
|   |   | <b>A</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA</li> <li>▪ SAMA</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ SABA + LABA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul>                            |                       |          |  |   |   |          |  |   |  |          |   |   |  |          |  |  |   |
|   |   | <b>B</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul> |                       |          |  |   |   |          |  |   |  |          |   |   |  |          |  |  |   |
| <b>C</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA</li> <li>▪ LAMA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA i LAMA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LABA i PDE4-inh.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>                          |   |  |                       |          |  |   |   |          |  |   |  |          |   |   |  |          |  |  |   |
| <b>D</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i/lub LAMA</li> </ul>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wGKS + LABA i LAMA</li> <li>▪ wGKS + LABA i PDE4-inh.</li> <li>▪ LAMA i LABA</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> <li>▪ Karbocysteina</li> </ul> |   |  |                       |          |  |   |   |          |  |   |  |          |   |   |  |          |  |  |   |
| * Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny  |   |   |   |   |  |                       |          |  |   |   |          |  |   |  |          |   |   |  |          |  |  |   |
| Wśród zalecanych interwencji znalazły się:  |   |   |   |   |  |                       |          |  |   |   |          |  |   |  |          |   |   |  |          |  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA – fenoterol, levabuterol, salbutamol, terbutalina;</li> <li>▪ SAMA – bromek ipratropium, bromek oksytropium;</li> <li>▪ LABA – formoterol, arformoterol, salmeterol, tulobuterol, indakaterol;</li> <li>▪ LAMA – bromek akliidynium, <b>bromek glikopironium</b>, bromek tiotropium;</li> <li>▪ wGKS + LABA – formoterol/budesonid, formoterol/mometazon, salmeterol/flutazon;</li> <li>▪ PDE-4 – roflumilast.</li> </ul> |   |   |   |   |  |                       |          |  |   |   |          |  |   |  |          |   |   |  |          |  |  |   |
| Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które mogą zmniejszać częstość występowania zaostrzeń.<br>W leczeniu farmakologicznym zaostrzających się postaci POChP zaleca się stosowanie leków rozkurczających oskrzela, glikokortykosteroidów i antybiotyków.   |   |   |   |   |  |                       |          |  |   |   |          |  |   |  |          |   |   |  |          |  |  |   |

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje  |  |   |   |
|---------------|------------------|--|--|---|---|
| Polska        | PTChP 2012       | <p>Przy wyborze leczenia farmakologicznego zaleca się uwzględnienie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby. Pozwala to na podział pacjentów według kategorii, zgodnych z wytycznymi GOLD 2013.</p> <p>Leczenie stabilnej postaci POChP:</p>        |  |   |   |
|               |                  | <b>Kategorie POChP</b>   | <b>I wybór</b>   | <b>II wybór</b>   | <b>Leczenie alternatywne*</b>   |
|               |                  | <b>A</b>   | Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SAMA</li> <li>▪ SABA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ LABA</li> <li>▪ SABA i SAMA</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teofilina</li> </ul>   |
|               |                  | <b>B</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA</li> <li>▪ LABA</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>                          |
|               |                  | <b>C</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA + wGKS</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i LABA</li> <li>▪ LAMA i wGKS</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PDE4-inh.</li> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul>     |
|               |                  | <b>D</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LABA + wGKS</li> <li>▪ LAMA</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LAMA i wGKS</li> <li>▪ LABA + wGKS i LAMA</li> <li>▪ LABA + wGKS i PDE4-inh.</li> <li>▪ LABA i LAMA lub</li> <li>▪ LAMA i PDE4-inh.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Karbocysteina</li> <li>▪ SABA i/lub SAMA</li> <li>▪ Teofilina</li> </ul> |
|               |                  | * Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny   |  |   |   |
|               |                  | <p>Wśród leków zostały wymienione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SAMA – bromek ipratropium;</li> <li>▪ SABA – fenoterol, salbutamol;</li> <li>▪ LAMA – bromek tiotropium;</li> <li>▪ LABA – formoterol, salmeterol;</li> <li>▪ wGKS – budesonid, flutikazon;</li> <li>▪ PDE-4 – roflumilast.</li> </ul> |  |   |   |
|               |                  | Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które zmniejszają częstość zaostrzeń oraz poprawiają jakość życia w chorobie.   |  |   |   |

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy   | Ocena wyboru wg analityków Agencji      |
|------------|---|---|
| Tiotropium | „<br>Innym wziewnym, długo działającym lekiem przeciwocholinergicznym jest tiotropium (LAMA). Niniejszy lek jest refundowany ze środków publicznych w Polsce. Tiotropium jest stosowane jedynie w leczeniu przewlekłym POChP, u chorych na umiarkowaną lub cięższe postaci POChP. Mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu POChP adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest tiotropium.” | Wybór zasadny.<br>Komentarz pod tabelą. |

Dla TIO jednym z refundowanych wskazań jest „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” (z 30% poziomem odpłatności), natomiast ChPL TIO wskazuje na następujące wskazania: „jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”. Dla GLY wnioskowane wskazanie brzmi z kolei:

Ponadto obydwa produkty – TIO i GLY – należą do tej samej grupy leków: długo działających, wziewnych antagonistów receptorów muskarynowych,

TIO refundowane jest również w leczeniu POChP w bardziej zawężonym wskazaniu: „Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową” (z ryczałtowym poziomem odpłatności).

Wytyczne praktyki klinicznej oraz eksperci, którzy wypowiedzieli się na prośbę Agencji, jako technologie, które mogą być zastępowane przez GLY w leczeniu POChP, wskazują także na leki adrenergiczne (m.in. w Polsce refundowane długodziałające formoterol i salmeterol oraz ich skojarzenia z glikokortykosteroidami wziewnymi). W opinii analityków Agencji leki te mogą być komparatorami dla GLY, jakkolwiek następnego wyboru – w pierwszej kolejności, jak wynika z analizy wytycznych i opinii ekspertów – rozpatrywany w tym aspekcie będzie TIO. W związku z powyższym nieuwzględnienie w/w substancji i ich skojarzeń nie stanowi poważnego ograniczenia analizy wnioskodawcy.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W AK wnioskodawca zidentyfikował 2 przeglądy systematyczne – Carter 2013 oraz Urlik 2012. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem wynosił odpowiednio: dla przeglądu Carter 2013 do 25 marca 2013 r., natomiast dla przeglądu Urlik 2012 do sierpnia 2012 r., w związku z czym w żadnym z w/w przeglądów nie uwzględniono badań SHINE (Bateman 2013) oraz SPARK (Wedzicha 2013). Badania te zostały natomiast uwzględnione w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę powyższe odstąpiono od przedstawiania wyników odnalezionych przeglądów, ze względu na ich nieaktualność.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase i Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 27 maja 2013 r. Zastosowano hasła dotyczące POChP oraz wnioskowanej technologii. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo, jednakże ze względu na datę ostatniego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji do badania SHINE. Wyniki

tego badania zostały jednak uwzględnione przez wnioskodawcę w Analizie Klinicznej na podstawie Clinical Study Report. W uzupełnieniu przekazany pismem z dnia wnioskodawca uwzględnił dane z publikacji online Bateman 2013, dostępnego na stronie European Respiratory Journal (na dzień przygotowania AWA brak publikacji w formie drukowanej).

Analitycy Agencji (GN) przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących POChP oraz wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.10.2013 roku. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania, w które mogłyby być włączone przez wnioskodawcę.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr       | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia  | Uwagi oceniającego  |
|----------------|--|---|---|
| Populacja      | dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)   | nieadekwatna populacja: niezgodna z ChPL dla Seebri Breezhaler, populacja, która ze względu na swoją charakterystykę może nie stanowić dobrego przykładu dla przenoszenia wnioskowania na warunki polskie (np. inna rasa, nieadekwatny profil demograficzny); | Wnioskodawca nie udowodnił, że efektywność kliniczna GLY różni się w zależności od rasy. Wnioskodawca nie wyjaśnił, co oznacza „nieadekwatny profil demograficzny”. |
| Interwencja    | glikopironiowy bromek w dawce 50 µg  | nieadekwatna interwencja: bromek glikopironiowy stosowany w dawce innej niż 50 µg   | brak  |
| Komparatory    | tiotropium w dawce 18 µg /dobę   | brak adekwatnej grupy kontrolnej  | brak  |
| Punkty końcowe | wartość FEV1 mierzona przy najniższym stężeniu leku „trough”, maksymalna wartość FEV1 (peak FEV1), FEV1 5 i 15 min po podaniu pierwszej dawki leku, pole pod krzywą AUC (FEV1), nasilenie duszności wg wskaźnika TDI, jakość życia wg SGRQ, zaostrzenia POChP, zastosowanie leczenia doraźnego, stopień dyscypliny terapeutycznej, zgony, rezygnacje z badania, poważne działania niepożądane, działania niepożądane, nieprawidłowości w EKG | nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki  | brak  |
| Typ badań      | badania head-to-head typu RCT  | brak RCT; badania wtórne;   | brak  |
| Inne kryteria  | okres obserwacji > 3 miesiące; badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów nadesłanych przez Firmę Zlecającą   | okres obserwacji < 3 miesiące; publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych  | brak  |

### 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 3 badania kliniczne z randomizacją – GLOW2 (Kerwin 2012), SHINE (Bateman 2013) oraz SPARK 2013 (Wedzicha 2013). W badaniu GLOW2 w populacji pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego porównywano GLY vs PLC vs TIO. W badaniu SHINE w populacji pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego porównywano QVA149 vs IND vs GLY vs PLC vs TIO.

W celu wykonania dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa GLY w analizie klinicznej zostały uwzględnione dodatkowe badania kliniczne z randomizacją: Verkindre 2010, Fogarty 2011, Arievidh 2012, Sechaud 2012, GLOW1, GLOW3. Publikacje te zostały wykluczone z analizy głównej ze względu na:

- zbyt krótki okres obserwacji (Verkindre 2010, Fogarty 2011, Arievidh 2012, Sechaud 2012, GLOW3),
- brak adekwatnej grupy kontrolnej (Fogarty 2011, Arievidh 2012, Sechaud 2012, GLOW1, GLOW3).

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| ID badania   | Metodyka / interwencje:   | Populacja   | Punkty końcowe |           |     |            |     |           |     |  |  |           |     |  |   |
|--|---|-------------|----------------|-----------|-----|------------|-----|-----------|-----|--|--|-----------|-----|--|---|
| <p><b>GLOW 2</b><br/>(Kerwin 2012)</p> <p><b>Sponsor:</b><br/>Novartis Pharma<br/>AG</p> | <p><u>Metodyka:</u><br/>Wieloośrodkowe, międzynarodowe RCT, podwójnie zaślepione (GLY vs PLC). Grupa TIO odsłepiona.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u><br/>52 tygodnie</p> <table border="1" data-bbox="360 507 651 619"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Włączeni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GLY 50 µg</td> <td>529</td> </tr> <tr> <td>PLC</td> <td>269</td> </tr> <tr> <td>TIO 18 µg</td> <td>268</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analizowana populacja: wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku.</p> <p>Przed wejściem do badania pacjenci przeszli 7-dniowy okres wash-out, w czasie którego mieli odstawić długodziałające leki rozkurczające oskrzela. Dozwolone było otrzymywanie GKS oraz antagonistów receptora H1 w stałych dawkach w czasie całego badania. Jako leczenie ratunkowe pacjenci mogli stosować wziewnie salbutamol/albuterol.</p> <p>Badanie było zaprojektowane w celu wykazania przewagi GLY nad PLC (hipoteza superiority), szacowania GLY vs TIO były dodatkowe – badanie nie było zaprojektowane w celu wykazania przewagi GLY nad TIO</p>   | Interwencja | Włączeni       | GLY 50 µg | 529 | PLC        | 269 | TIO 18 µg | 268 | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci <math>\geq 40</math> r.ż.;</li> <li>▪ Mężczyźni oraz kobiety;</li> <li>▪ Rozpoznanie POChP (zgodnie z GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego;</li> <li>▪ Historia palenia tytoniu <math>\geq 10</math> paczko-lat;</li> <li>▪ Wskaźnik FEV1 na poziomie <math>&lt; 80\%</math> i <math>\geq 30\%</math> przewidywanej wartości należnej;</li> <li>▪ Wskaźnik FEV1/FVC <math>&lt; 70\%</math>;</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u><br/>patrz analiza kliniczna wnioskodawcy</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wartość FEV1 mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”) w 12 tygodniu – średnia wartości po 23 godz. i 15 min. oraz 23 godz. i 45 min.</li> <li>▪ Nasilenie duszności według wskaźnika TDI w 26 tyg.;</li> <li>▪ Jakość życia wg SGRQ w 52 tyg.;</li> <li>▪ Czas do umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;</li> <li>▪ Średnie zużycie leczenia ratunkowego w ciągu 52 tyg.;</li> <li>▪ ‘through’ FEV1, ‘through’ FVC, pojemność wdechowa płuc pod koniec 1 dnia oraz w tygodniach 26 i 52;</li> <li>▪ spirometria spiralna w ośrodkach posiadających odpowiednią aparaturę płuc pod koniec 1 dnia oraz w tygodniach 26 i 52;</li> <li>▪ odsetek zaostrzeń POChP w ciągu 52 tyg. leczenia;</li> </ul> |           |     |  |   |
| Interwencja  | Włączeni  |             |                |           |     |            |     |           |     |  |  |           |     |  |   |
| GLY 50 µg  | 529   |             |                |           |     |            |     |           |     |  |  |           |     |  |   |
| PLC  | 269   |             |                |           |     |            |     |           |     |  |  |           |     |  |   |
| TIO 18 µg  | 268   |             |                |           |     |            |     |           |     |  |  |           |     |  |   |
| <p><b>SHINE</b><br/>(Bateman 2013)</p> <p><b>Sponsor:</b><br/>Novartis</p>               | <p><u>Metodyka:</u><br/>Wieloośrodkowe, międzynarodowe RCT, podwójnie zaślepione (QVA149 vs IND vs GLY vs PLC). Grupa TIO odsłepiona.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u><br/>26 tygodni</p> <table border="1" data-bbox="360 1034 651 1187"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Włączeni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>QVA149</td> <td>475</td> </tr> <tr> <td>IND 150 µg</td> <td>477</td> </tr> <tr> <td>GLY 50 µg</td> <td>475</td> </tr> <tr> <td>PLC</td> <td>234</td> </tr> <tr> <td>TIO 18 µg</td> <td>483</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analizowana populacja: wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku.</p> <p>Przed wejściem do badania pacjenci przeszli 7-dniowy okres wash-out, w czasie którego mieli odstawić długodziałające leki rozkurczające oskrzela. Dozwolone było otrzymywanie GKS, antagonistów receptora H1 oraz SSRI w stałych dawkach w czasie całego badania. Jako leczenie ratunkowe pacjenci mogli stosować wziewnie salbutamol/albuterol.</p> <p>Badanie było zaprojektowane w celu wykazania przewagi QVA149 nad IND oraz GLY (hipoteza superiority) – badanie nie było zaprojektowane w celu wykazania przewagi GLY nad TIO</p> | Interwencja | Włączeni       | QVA149    | 475 | IND 150 µg | 477 | GLY 50 µg | 475 | PLC  | 234  | TIO 18 µg | 483 | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kobiety i mężczyźni <math>\geq 40</math> r.ż., którzy podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu;</li> <li>▪ Rozpoznanie stabilnej POChP (zgodnie z GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego;</li> <li>▪ Osoby palące obecnie lub byli palacze palący przynajmniej 10 paczko-lat;</li> <li>▪ FEV1 po bronchodilatorze wynosi <math>&lt; 80\%</math> i <math>\geq 30\%</math> przewidywanej wartości należnej;</li> <li>▪ Wskaźnik FEV1/FVC <math>&lt; 0,7</math>;</li> <li>▪ Pacjenci musieli odbyć inhalację 84 µg bromku ipratropium i 400 µg salbutamolu;</li> <li>▪ Pacjenci z objawami według danych z elektronicznego dziennika między 2, a 3 wizytą z łącznym wynikiem 1 lub więcej na co najmniej 4 z ostatnich 7 dni przed 3 wizytą;</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u><br/>patrz analiza kliniczna wnioskodawcy</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wartość FEV1 mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”);</li> <li>▪ Nasilenie duszności według wskaźnika TDI;</li> <li>▪ Jakość życia wg SGRQ;</li> <li>▪ Zastosowanie leczenia doraźnego (rescue medication);</li> <li>▪ Stopień dyscypliny terapeutycznej;</li> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Rezygnacja z powodu AEs;</li> <li>▪ Poważne działania niepożądane;</li> <li>▪ Działania niepożądane.</li> </ul> |
| Interwencja  | Włączeni  |             |                |           |     |            |     |           |     |  |  |           |     |  |   |
| QVA149   | 475   |             |                |           |     |            |     |           |     |  |  |           |     |  |   |
| IND 150 µg   | 477   |             |                |           |     |            |     |           |     |  |  |           |     |  |   |
| GLY 50 µg  | 475   |             |                |           |     |            |     |           |     |  |  |           |     |  |   |
| PLC  | 234   |             |                |           |     |            |     |           |     |  |  |           |     |  |   |
| TIO 18 µg  | 483   |             |                |           |     |            |     |           |     |  |  |           |     |  |   |

|                   |                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <p>[Redacted]</p> | <p>[Redacted]</p> | <p>[Redacted]</p> | <p>[Redacted]</p> |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

Hipotezą badawczą w badaniach było wykazanie przewagi (superiority) aktywnego leczenia nad komparatorem, odpowiednio:

- GLOW2: GLY vs PLC oraz TIO vs PLC;
- SHINE: QVA149 vs GLY oraz QVA149 vs IND;
- SPARK: [REDACTED]

Jako ograniczenia przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca zwraca uwagę na następujące:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W opinii analityków Agencji wymienione ograniczenia są słuszne. Dodatkowo, w opinii analityków Agencji, należy zwrócić uwagę na różnice w długości trwania badań, liczebności populacji oraz jej charakterystyki w odniesieniu do aktualnie stosowanych interwencji w Polsce.

[REDACTED]

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy



### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności przedstawiono w podziale na dwie grupy pacjentów włączonych do badań:

- pacjenci z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (badania SHINE, GLOW 2),



Przedstawiono wyniki dla wybranych okresów obserwacji. Wyniki dla pozostałych okresów znajdują się w analizach wnioskodawcy. Zakres przedstawionych w AWA wyników obejmuje: parametry czynności płuc (FEV1 „trough”), ocenę duszności (TDI), ocenę jakości życia (SGRQ), ocenę częstości zaostrzeń choroby oraz stosowania leczenia ratunkowego. Pozostałe punkty końcowe (głównie inne parametry oceny czynności płuc) znajdują się w analizach wnioskodawcy.

Charakterystyka wybranych punktów końcowych:

- FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa mierząca funkcje płuc (mierzona w litrach / mililitrach, za klinicznie istotną przyjmuje się różnicę  $\geq 100$  mL);
- SGRQ – kwestionariusz St George's Respiratory Questionnaire mierzący jakość życia (skala 0–100, mniejsza wartość odpowiada lepszej jakości życia; za klinicznie istotną przyjmuje się różnicę  $\geq 4$  pkt);
- TDI – skala Transition Dyspnea Index mierząca nasilenie duszności (ocena w 3 kategoriach: pogorszenie sprawności, rodzaj czynności oraz intensywność wysiłku, podczas których pojawia się duszność; każda kategoria oceniana w skali od -3 [znaczne pogorszenie] przez 0 [bez zmian] do +3 pkt [znaczną poprawą], zakres punktacji od -9 do +9; za klinicznie istotną uznaje się zmianę o  $\geq 1$  pkt).

#### **POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (GOLD2 + GOLD3)**

- FEV1 „trough”

Tabela 9. FEV1 „trough” [L]

| Punkt końcowy     | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N   | MD (SE)        | IS  |
|-------------------|---------|------------------|-------------|-----|----------------|-----|
| FEV1 „trough” [L] | SHINE   | 26 tyg.          | GLY         | 424 | -0,01 (0,014)  | NIE |
|                   |         |                  | TIO         | 446 |                |     |
|                   | GLOW 2  | 26 tyg.          | GLY         | 451 | 0,050 (0,0185) | TAK |
|                   |         |                  | TIO         | 233 |                |     |
|                   |         | 52 tyg.          | GLY         | 416 | 0,019 (0,0190) | NIE |
|                   |         |                  | TIO         | 210 |                |     |

Wyniki obydwu grup (GLY vs TIO) w zakresie punktu końcowego FEV1 „trough” wskazują na porównywalną skuteczność obydwu interwencji w zakresie poprawy parametru czynności płuc. W większości punktów czasowych nie odnotowano znamiennej (statystycznie lub klinicznie) przewagi żadnej z interwencji.

- TDI

Tabela 10. TDI [pkt]

| Punkt końcowy | Badanie    | Okres obserwacji | Interwencja | N          | MD (SE)    | IS         |
|---------------|------------|------------------|-------------|------------|------------|------------|
| TDI           | [redacted] | [redacted]       | [redacted]  | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|               |            |                  | [redacted]  | [redacted] |            |            |



|  |         |         |     |               |               |     |
|--|---------|---------|-----|---------------|---------------|-----|
|  | GLOW 2  | 26 tyg. | GLY | 525           | -0,13 (0,253) | NIE |
|  |         |         | TIO | 267           |               |     |
|  | 52 tyg. | GLY     | 525 | -0,08 (0,269) | NIE           |     |
|  |         | TIO     | 267 |               |               |     |

• SGRQ

Tabela 11. SGRQ [pkt]

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N   | MD (SE)       | IS  |
|---------------|---------|------------------|-------------|-----|---------------|-----|
| SGRQ          |         |                  |             |     |               |     |
|               |         |                  |             |     |               |     |
|               | GLOW 2  | 26 tyg.          | GLY         | 529 | -0,86 (0,964) | NIE |
|               |         |                  | TIO         | 268 |               |     |
|               |         | 52 tyg.          | GLY         | 529 | -0,48 (1,002) | NIE |
|               |         |                  | TIO         | 268 |               |     |

• Zaostrzenia POChP

Nie przedstawiono porównania pomiędzy GLY a TIO. W badaniu GLOW 2 (52 tyg.) przedstawiono wyniki porównań dla GLY vs PLC (HR = 0,66 (95%CI: 0,52; 0,85), RR (rate ratio) = 0,66 (95%CI: 0,50; 0,87)) oraz TIO vs PLC (HR = 0,61 (95%CI: 0,46; 0,82), RR (rate ratio) = 0,80 (95%CI: 0,59; 1,11)), gdzie HR było określane dla czasu do pierwszego zaostrzenia. W badaniu SHINE (26 tyg.) wyniki dla zaostrzeń POChP przedstawiono w części dotyczącej bezpieczeństwa – w grupie GLY zaostrzenia POChP odnotowano u 31,7% pacjentów, natomiast w grupie TIO u 28,8%, różnice nie były istotne statystycznie.

Ponadto różnice w częstości stosowania leczenia doraźnego w badaniu GLOW 2 nie były istotne statystycznie pomiędzy grupami GLY vs TIO (średnia zmiana dziennych stosowań MD = -0,25 (SE = 0,181)) w 52 tygodniu obserwacji. W badaniu SHINE nie przedstawiono porównania pomiędzy GLY a TIO. Dla porównania GLY vs PLC średnia zmiana dziennych stosowań MD = -0,30 (95%CI: -0,63; 0,04), natomiast dla porównania TIO vs PLC MD = -0,41 (95%CI: -0,75; -0,08).

**POChP w stopniu ciężkim do bardzo ciężkiego (GOLD3 + GOLD4)**

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Przedstawiono jedynie wyniki bezpieczeństwa z analizy głównej wnioskodawcy. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa potwierdzają wnioski płynące z analizy głównej o zbliżonym profilu bezpieczeństwa obydwu leków, w związku z czym zdecydowano się na ich pominięcie w AWA (szczegółowe wyniki dostępne w AK).

#### **POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (GOLD2 + GOLD3)**

Tabela 15. Analiza bezpieczeństwa dla badania SHINE

| Badanie | Punkt końcowy                     | Okres obserwacji | GLY<br>n/N (%) | TIO<br>n/N (%) |
|---------|-----------------------------------|------------------|----------------|----------------|
| SHINE   | Zgon                              | 26 tyg.          | 1 (0,2) / 473  | 3 (0,6) / 480  |
| SHINE   | Rezygnacje z badania (ZN)         | 26 tyg.          | 14 (3,0) / 473 | 10 (2,1) / 480 |
| SHINE   | Rezygnacje z badania (ciężkie ZN) | 26 tyg.          | 6 (1,3) / 473  | 5 (1,0) / 480  |
|         |                                   |                  |                |                |
|         |                                   |                  |                |                |
|         |                                   |                  |                |                |

Częstość zgonów oraz rezygnacji z udziału w badaniu SHINE w obydwu grupach była zbliżona, co przedstawia tabela powyżej.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane  $\geq 2\%$

| Badanie | Punkt końcowy                                   | Okres obserwacji | GLY<br>n/N (%) |     | TIO<br>n/N (%) |     |
|---------|---|------------------|----------------|-----|----------------|-----|
| SHINE   | Ogółem  | 26 tyg.          | 290 (61,3)     | 473 | 275 (57,3)     | 480 |
| SHINE   | Zaostrzenia POChP<br>(COPD exacerbations)       | 26 tyg.          | 150 (31,7)     | 473 | 138 (28,8)     | 480 |
| SHINE   | Zapalenie nosogardzieli                         | 26 tyg.          | 46 (9,7)       | 473 | 40 (8,3)       | 480 |
| SHINE   | Kaszel  | 26 tyg.          | 18 (3,8)       | 473 | 21 (4,4)       | 480 |
| SHINE   | Infekcje górnych dróg układu<br>oddechowego     | 26 tyg.          | 20 (4,2)       | 473 | 24 (5,0)       | 480 |
| SHINE   | Ból gardła                                      | 26 tyg.          | 10 (2,1)       | 473 | 10 (2,1)       | 480 |
| SHINE   | Wirusowe infekcje górnych dróg<br>oddechowych   | 26 tyg.          | 13 (2,7)       | 473 | 12 (2,5)       | 480 |
| SHINE   | Ból głowy                                       | 26 tyg.          | 10 (2,1)       | 473 | 11 (2,3)       | 480 |
| SHINE   | Zapalenie oskrzeli                              | 26 tyg.          | 11 (2,3)       | 473 | 8 (1,7)        | 480 |
| SHINE   | Bakteryjne infekcje górnych<br>dróg oddechowego | 26 tyg.          | 15 (3,2)       | 473 | 22 (4,6)       | 480 |
| SHINE   | Infekcje dolnych dróg<br>oddechowych            | 26 tyg.          | 7 (1,5)        | 473 | 12 (2,5)       | 480 |
| SHINE   | Ból pleców                                      | 26 tyg.          | 17 (3,6)       | 473 | 8 (1,7)        | 480 |
| SHINE   | Duszność  | 26 tyg.          | 13 (2,7)       | 473 | 10 (2,1)       | 480 |

Częstość zdarzeń niepożądanych w obydwu grupach była zbliżona, co przedstawia tabela powyżej. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym w badaniu GLOW 2 były zaostrzenie POChP. Jego częstość była nieznacznie wyższa w grupie GLY niż w grupie TIO (31,7% vs 28,8%).

Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa dla badania GLOW 2

| Badanie | Punkt końcowy  | Okres obserwacji | GLY<br>n (%) / N |     | TIO<br>n (%) / N |     |
|---------|--|------------------|------------------|-----|------------------|-----|
| GLOW 2  | Zgon   | 52 tyg.          | 2 (0,3)          | 529 | 2 (0,7)          | 268 |
| GLOW 2  | Rezygnacje z badania (Ogółem)                        | 52 tyg.          | 118 (22,3)       | 529 | 62 (23,1)        | 268 |
| GLOW 2  | Rezygnacje z badania (ZN)                            | 52 tyg.          | 40 (7,6)         | 529 | 18 (6,7)         | 268 |
| GLOW 2  | Rezygnacje z badania<br>(Niesatysfakcjonujący efekt) | 52 tyg.          | 20 (3,7)         | 529 | 6 (2,2)          | 268 |

Częstość zgonów oraz rezygnacji z udziału w badaniu GLOW 2 w obydwu grupach była zbliżona, co przedstawia tabela powyżej.

Tabela 18. Ciężkie zdarzenia niepożądane

| Badanie | Punkt końcowy                                | Okres obserwacji | GLY<br>n (%) / N |     | TIO<br>n (%) / N |     |
|---------|--|------------------|------------------|-----|------------------|-----|
| GLOW 2  | Ogółem                                       | 52 tyg.          | 66 (12,6)        | 525 | 41 (15,4)        | 267 |
| GLOW 2  | Nasilenie objawów POChP*<br>(COPD worsening) | 52 tyg.          | 19 (3,6)         | 525 | 13 (4,9)         | 267 |
| GLOW 2  | Zapalenie płuc                               | 52 tyg.          | 7 (1,3)          | 525 | 4 (1,5)          | 267 |
| GLOW 2  | Migotanie przedsionków                       | 52 tyg.          | 4 (0,8)          | 525 | 0 (0)            | 267 |
| GLOW 2  | Odwodnienie                                  | 52 tyg.          | 4 (0,8)          | 525 | 0 (0)            | 267 |
| GLOW 2  | Omdlenie                                     | 52 tyg.          | 3 (0,6)          | 525 | 0 (0)            | 267 |
| GLOW 2  | Przemijający atak<br>niedokrwienności        | 52 tyg.          | 3 (0,6)          | 525 | 0 (0)            | 267 |
| GLOW 2  | Zapalenie oskrzeli                           | 52 tyg.          | 3 (0,6)          | 525 | 0 (0)            | 267 |

\* zawiera zaostrzenia POChP

Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych w obydwu grupach była zbliżona, co przedstawia tabela powyżej. Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym obserwowanym w badaniu GLOW 2 było nasilenie objawów POChP. Jego częstość była nieznacznie wyższa w grupie TIO niż w grupie GLY (4,9% vs 3,6%).

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane  $\geq 3\%$

| Badanie | Punkt końcowy                                | Okres obserwacji | GLY<br>n (%) / N |     | TIO<br>n (%) / N |     |
|---------|--|------------------|------------------|-----|------------------|-----|
| GLOW 2  | Ogółem                                       | 52 tyg.          | 402 (76,6)       | 525 | 198 (74,2)       | 267 |
| GLOW 2  | Nasilenie objawów POChP*<br>(COPD worsening) | 52 tyg.          | 191 (36,4)       | 525 | 90 (33,7)        | 267 |
| GLOW 2  | Infekcje górnych dróg układu oddechowego     | 52 tyg.          | 57 (10,9)        | 525 | 30 (11,2)        | 267 |
| GLOW 2  | Zapalenie nosogardzieli                      | 52 tyg.          | 47 (9,0)         | 525 | 21 (7,9)         | 267 |
| GLOW 2  | Zapalenie zatok                              | 52 tyg.          | 28 (5,3)         | 525 | 10 (3,7)         | 267 |
| GLOW 2  | Bakteryjne infekcje górnych dróg oddechowego | 52 tyg.          | 28 (5,3)         | 525 | 21 (7,9)         | 267 |
| GLOW 2  | Ból pleców                                   | 52 tyg.          | 25 (4,8)         | 525 | 12 (4,5)         | 267 |
| GLOW 2  | Ból głowy                                    | 52 tyg.          | 25 (4,8)         | 525 | 12 (4,5)         | 267 |
| GLOW 2  | Infekcje dolnych dróg oddechowych            | 52 tyg.          | 22 (4,4)         | 525 | 10 (3,7)         | 267 |
| GLOW 2  | Zapalenie oskrzeli                           | 52 tyg.          | 22 (4,2)         | 525 | 12 (4,5)         | 267 |
| GLOW 2  | Kaszel                                       | 52 tyg.          | 21 (4,0)         | 525 | 12 (4,5)         | 267 |
| GLOW 2  | Nadciśnienie                                 | 52 tyg.          | 21 (4,0)         | 525 | 14 (5,2)         | 267 |
| GLOW 2  | Suchość w jamie ustnej                       | 52 tyg.          | 16 (3,0)         | 525 | 4 (1,5)          | 267 |
| GLOW 2  | Infekcje układu moczowego                    | 52 tyg.          | 14 (2,7)         | 525 | 16 (6,0)         | 267 |
| GLOW 2  | Obrzęki obwodowe                             | 52 tyg.          | 9 (1,7)          | 525 | 8 (3,0)          | 267 |
| GLOW 2  | Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych   | 52 tyg.          | 9 (1,7)          | 525 | 11 (4,1)         | 267 |

\* zawiera zaostżenia POChP

Częstość zdarzeń niepożądanych w obydwu grupach była zbliżona, co przedstawia tabela powyżej. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany obserwowany w badaniu GLOW 2 było nasilenie objawów POChP. Jego częstość była nieznacznie wyższa w grupie GLY niż w grupie TIO (36,4% vs 33,7%).

W zakresie nieprawidłowości wyników EKG w badaniu GLOW 2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (szczegółowe wyniki – patrz AK wnioskodawcy).

#### **POChP w stopniu ciężkim do bardzo ciężkiego (GOLD3 + GOLD4)**

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]



|            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł jeden abstrakt konferencyjny opisujący wyniki analizy kosztów-użyteczności. Niestety dane przedstawione w abstrakcie nie pozwalają na dogłębne porównanie jego metodyki z metodyką analizy wnioskodawcy.

Dodatkowo wnioskodawca wskazał na opisy metodyki analiz zawartych w dossier refundacyjnym dla Seebri Breezhaler w innych agencjach HTA (SMC, CADTH). W analizach tych zastosowano technikę analityczną minimalizacji kosztów.

#### **Uwagi analityków**

1. Przedstawione w analizach zawartych w dossier refundacyjnym dla Seebri Breezhaler w innych agencjach HTA podejście (analiza kosztów stosowania), jest zbieżne z wymaganym według ustawy o refundacji sposobem przedstawienia wyników w przypadku braku badań head-to-head z randomizacją w których wykazano wyższość interwencji nad komparatorem. [REDACTED]

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### **Cel analizy**

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glikopironiowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w porównaniu z tiotropium.

#### **Technika analityczna**

Analiza kosztów-użyteczności – dla populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP [REDACTED]

#### **Porównywane interwencje**

GLY (dawka 50 µg dziennie) vs TIO (dawka 18 µg dziennie)

#### **Perspektywa**

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

#### **Horyzont czasowy**

CUA – dożywotni (długość cyklu – 12 tygodni) [REDACTED]

#### **Dyskontowanie**

Koszty 5%, efekty 3,5%

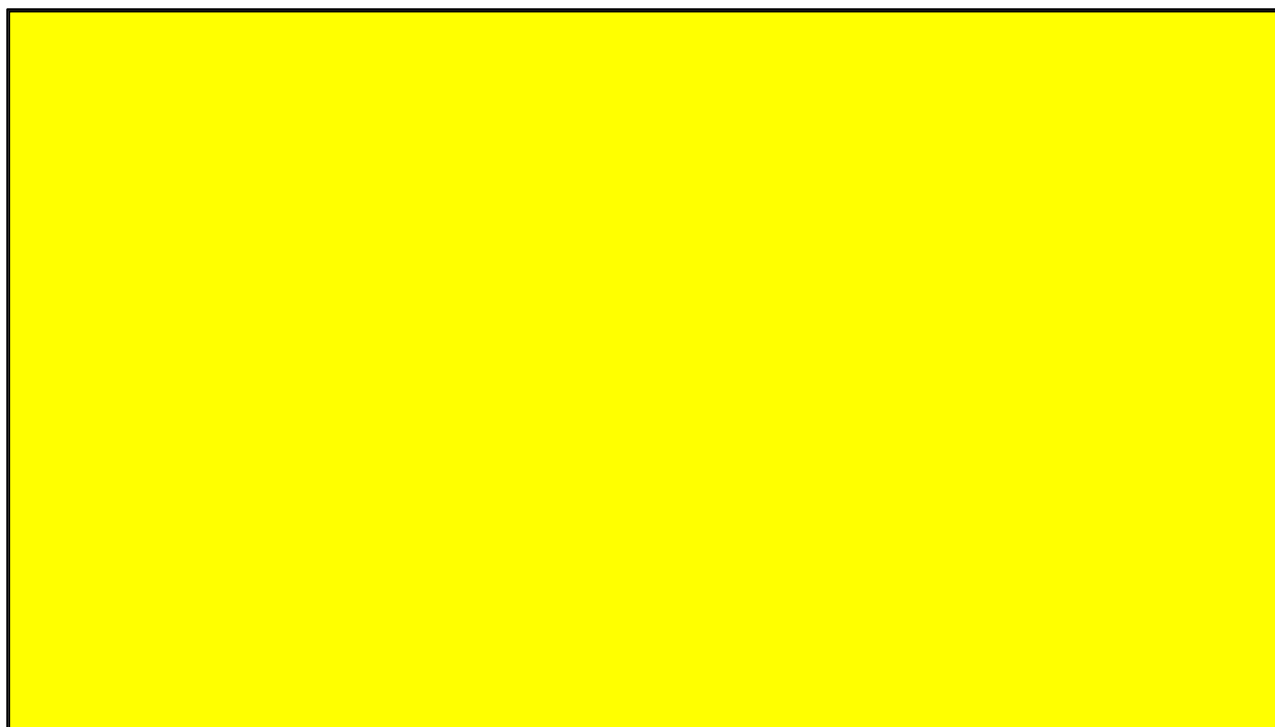
#### **Koszty**

[REDACTED]

## Model

Modelowanie efektów zdrowotnych w analizie kosztów użyteczności zostało wykonane w oparciu o model skonstruowany od podstaw. Model został wykonany w programie TreeAge Pro 2012 i opiera się głównie na wynikach badania GLOW 2.

Schemat modelu został przedstawiony na rysunku poniżej.



## Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono parametry wejściowe wykorzystane w modelu CUA.

Tabela 23. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

| Parametr                        | Wartość       |               |               |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Wiek                            | 64 lata       |               |               |
| Odsetek mężczyzn                | 64 %          |               |               |
|                                 |               |               |               |
| Rozkład stopnia ciężkości POChP | <b>GOLD 2</b> | <b>GOLD 3</b> | <b>GOLD 4</b> |
|                                 | 63,72 %       | 35,52 %       | 0,76 %        |

Tabela 24. Parametry skuteczności

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|--|--|--|--|



| Prawdopodobieństwa przejść w modelu (pierwszy cykl)                                | Ze stanu               |                        |                        |        |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|--------|
|  | Do stanu               | GOLD 2                 | GOLD 3                 | GOLD 4 |
|  | <b>GOLD 2</b>          | 0,930                  | 0,115                  | 0,009  |
|  | <b>GOLD 3</b>          | 0,067                  | 0,756                  | 0,067  |
|  | <b>GOLD 4</b>          | 0,003                  | 0,129                  | 0,924  |
| Prawdopodobieństwo przejścia do następnego stopnia ciężkości POChP (kolejne cykle) | 1,06 %                 | 1,06 %                 | nd                     |        |
| Prawdopodobieństwo zaostrzeń POChP   | GLY: 0,12<br>TIO: 0,15 | GLY: 0,12<br>TIO: 0,15 | GLY: 0,12<br>TIO: 0,15 |        |
| Prawdopodobieństwo zgonu   | 0,003                  | 0,006                  | 0,024                  |        |
| Użyteczności stanu zdrowia   | 0,7551                 | 0,7481                 | 0,5493                 |        |

Tabela 25. Parametry kosztowe [zł]

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

#### Kluczowe założenia modelu CUA

Przedstawiony model opierał się na następujących założeniach:

[Redacted content]

[Redacted text block]

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „W praktyce stopnie zaawansowania POChP są ustalane, poza uwzględnieniem kryteriów spirometrycznych, również na podstawie objawów podmiotowych, które nie są ściśle skorelowane z wartością FEV1. Dlatego też rozkład pacjentów w poszczególnych stopniach ciężkości POChP może różnić się w rzeczywistości od tego skalkulowanego (na potrzeby modelowania przebiegu choroby) na podstawie danych z badań klinicznych.”
- „Ponieważ w badaniu GLOW2 wartości FEV1 w początkowym okresie leczenia w grupie GLY i TIO były porównywalne (nie osiągnęły istotności statystycznej w 12 i 52 tyg. leczenia), w analizie założono jednakowe prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stadiami zaawansowania choroby w porównywanych grupach. Z uwagi na brak danych z poziomu pacjenta wykorzystano prawdopodobieństwa przejść z analizy ekonomicznej Oostenbrink 2005.”
- „Ekstrapolacja danych klinicznych poza horyzont badań RCT, która wiąże się z koniecznością przyjęcia pewnych założeń dotyczących m.in. utrzymywania się stałego ryzyka zaostrzeń POChP w długim horyzoncie.”
- „Roczny spadek czynności płuc przekłada się na tempo naturalnego postępu POChP (w analizie tempo postępu skalkulowano przy użyciu mediany czasu do progresji choroby). Oznacza to, że utrata czynności płuc musi osiągnąć wystarczająco duży poziom, aby pacjent przeszedł do kolejnego stopnia nasilenia choroby. Wykorzystanie mediany czasu do progresji choroby może wpłynąć na niedoszacowanie lub

przeszacowanie efektu zdrowotnego. Ponieważ takie samo tempo spadku FEV1, w okresie długoterminowym, jest zastosowane do wszystkich ramion modelu wpływ ewentualnego niedoszacowania lub przeszacowania efektu zdrowotnego porównywanych interwencji nie jest znaczący na wyniki analizy w postaci współczynnika ICUR.”

- „W modelu nie rozważano bezpośrednio ryzyka zgonu z powodu wystąpienia epizodu zaostrzenia, uzależniając śmiertelność z powodu POChP od stopnia zaawansowania choroby. Jednakże biorąc pod uwagę częstsze występowanie ciężkich zaostrzeń oraz większą śmiertelność w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, można uznać, że ryzyko zgonu w przypadku ciężkich zaostrzeń jest uwzględnione w modelu.”
- „Z uwagi na brak odpowiednich danych w badaniu GLOW2 przyjęto, że częstość zaostrzeń jest jednakowa w każdym stopniu ciężkości POChP. Założenie to analizowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (modyfikacja założenia nie wpłynęła na wyniki). Ponieważ w badaniu GLOW2 nie podano informacji dotyczącej podziału na stopnie zaawansowania zaostrzeń nie różnicowano ich w modelu.”



#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

| Parametr   | Wynik oceny (TAK/NIE/nd) | Komentarz oceniającego  |
|--|--------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?   | TAK                      | brak  |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?  | TAK                      | brak  |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?  | TAK                      | brak  |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?   | TAK                      | brak  |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?   | TAK                      | brak  |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?  | TAK                      | brak  |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?  | TAK/NIE                  | Komentarz pod tabelą.   |
| Czy określono perspektywę analizy?   | TAK                      | brak  |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?  | TAK                      | brak  |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | NIE                      | W analizie klinicznej nie wskazano na istotne statystycznie (oraz klinicznie) różnice pomiędzy GLY i TIO w zakresie punktów końcowych dla których w modelu uzyskiwana jest przewaga GLY nad TIO (zaostrzenia choroby, jakość życia) |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?   | TAK                      | brak  |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?  | TAK                      | brak  |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?  | TAK                      | brak  |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?   | TAK                      | brak  |



Agencji. Przedstawione wyniki będą zgodne z modelem CUA przekazany Agencji wraz z wnioskiem o objęcie refundacją (jest to jedyny model CUA przekazany Agencji).

#### Niespełnienie wymagań minimalnych w AE

W związku z powyższym, zgodnie z w/w zapisami ustawy, 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Powyższe oznacza de facto po wykonaniu rankingu CUR-ów, przeprowadzenie analizy kosztów.

brak jest następujących oszacowań wymaganych Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań:

- kosztów w wariantcie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań),
- wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań),
- ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych (wyrażonych jako liczba lat skorygowanych o jakość) stosowania wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań),
- ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych (wyrażonych jako liczba lat skorygowanych o jakość) stosowania technologii opcjonalnej, (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań),
- kalkulacji ceny zbytu netto GLY, przy której iloraz kosztu stosowania i wyników zdrowotnych GLY, wyrażonych jako liczba lat skorygowanych o jakość, nie jest wyższy, niż iloraz kosztu stosowania i wyników zdrowotnych (wyrażonych jako liczba lat skorygowanych o jakość) technologii opcjonalnej, (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań).

#### 4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analiz przedstawiono z perspektywy wspólnej NFZ i pacjent w celu ich łatwiejszej interpretacji. Wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy.

##### 4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

|            |            |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

|            |            |            |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Ze względu na problematyczne założenia w analizach wnioskodawcy (założenie wyższej skuteczności GLY vs TIO w zakresie częstości zaostrzeń choroby) nie przedstawiono omówienia wyników analizy wrażliwości. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy dostępne są w załączonych analizach.

4.4.3. Obliczenia własne agencji

[REDACTED]

[REDACTED]

|            |            |            |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta, wynikających z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Seebri Breezhaler, stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

#### Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, stosujący podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby.

[Redacted]

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)  
Świadczeniobiorcy (pacjenta)

#### Horyzont czasowy

[Redacted]

#### Koszty

[Redacted]

#### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: Brak refundacji glikopironiowego bromku w leczeniu POChP. Produkt leczniczy Seebri Breezhaler dostępny na rynku, nierefundowany.
- scenariusz nowy: [Redacted]

[Redacted]

Dla każdego ze scenariuszy oszacowano również wyniki scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, tj. generujących największe (scenariusz maksymalny) bądź najmniejsze (scenariusz minimalny) oszczędności z punktu widzenia płatnika publicznego.

[Redacted]

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano

### 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr   | Wynik oceny (TAK/NIE/nd) | Komentarz oceniającego             |
|--|--------------------------|------------------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | NIE                      | Komentarz przedstawiono pod tabelą |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?  | TAK                      | brak                               |



|   |     |  |
|---|-----|--|
| Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym? | TAK |  |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?  | NIE | Nie przedstawiono uzasadnienia zmian w rynku. Dalszy komentarz pod tabelą. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?   | nd  | Brak danych NFZ dla GLY  |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?  | TAK | 30%  |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?  | TAK | brak   |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?   | TAK |  |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?  | TAK | brak   |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?  | TAK | brak   |

### Uwagi analityków Agencji

1. Liczebność populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany GLY.



2. Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku.



### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

Tabela 33. Oszacowania populacji

| Populacja  | 2014 | 2015 |
|--|------|------|
| Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek  |      |      |
| <b>Populacja docelowa</b> wskazana we wniosku  |      |      |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana  |      |      |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku |      |      |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku |      |      |

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa NFZ oraz pacjenta [mln zł]

| Scenariusz „istniejący” |  |  |  |  |
|-------------------------|--|--|--|--|
|                         |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |  |
| Scenariusz „nowy”       |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |  |
| Koszty inkrementalne    |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |  |
|                         |  |  |  |  |



### 5.3.2. Obliczenia własne agencji

W związku z niepewnością dotyczącą zmian w analizowanym rynku przeprowadzono analizę wrażliwości



## 6. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

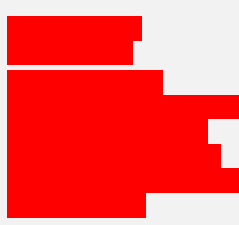
Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla leku Seebri Breezhaler



| Organizacja, rok  | Wskazanie | Rekomendacja | Treść i uzasadnienie  |
|-------------------|-----------|--------------|---|
| CADTH / CDEC 2013 | POChP     | pozytywna    | CDEC rekomenduje refundację glikopironiowego bromku w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc pod warunkiem umieszczenia go na wykazie na takich samych warunkach jak tiotropium.<br>W 2 badaniach RCT (GLOW-1, GLOW-2) wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie „trough” FEV1 w grupie GLY w porównaniu z PLC. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na porównywalną skuteczność GLY i TIO w zakresie poprawy funkcji płuc u pacjentów z POChP. W odniesieniu do zalecanych dawek koszt GLY jest niższy niż koszt TIO. |
| AWMSG 2013        | POChP     | pozytywna    | Glikopironiowy bromek (Seebri Breezhaler) jest zalecany jako opcja terapeutyczna wykorzystywana w ramach NHS Walia w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.   |
| SMC 2012          | POChP     | pozytywna    | SMC pozytywnie zarekomendował, glikopironiowy bromek (Seebri Breezhaler) do stosowania w ramach NHS Szkocja w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.<br>W dwóch badaniach III fazy, glikopironiowy bromek był istotnie skuteczniejszy od placebo w zakresie poprawy funkcji płuc (FEV1 po 12-tygodniach).   |



## 8. Opinie ekspertów

Tabela 38. Opinie ekspertów

| Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych  |  |
|--|--|
| <p><b>Prof. dr hab. n. med.<br/>Ryszarda Chazan</b><br/>Konsultant wojewódzki<br/>w dziedzinie chorób płuc</p> | <p>Napięcie dróg oddechowych utrzymywane jest przez unerwienie adrenergiczne i cholinergiczne. Wzrost aktywności układu cholinergicznego (Gosens R., Zaagsma J., Meurs H., Halayko AJ.; Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD; Respir Res, 2006, 7, 73 i spadek aktywności układu adrenergicznego (Broadley KJ.: 0-adrenoceptor responses of the airways; for better or worse. Eur J Pharmacol. :2006, 533, 15-27) przyczyniają się do obturacji dróg oddechowych, dlatego leki pobudzające układ adrenergiczny - <math>\beta</math>-mimetyki i hamujące układ cholinergiczny - cholinolityki są podstawową terapią u chorych na POChP.</p> <p>20 lat minęło od zarejestrowania w terapii POChP pierwszego długo-działającego cholinolityku (LAMA - long acting antimuscarinic agent) bromku tiotropium.</p> <p>Glicopyrronium bromide jest nowym LAMA do stosowania 1xdziennie.</p> <p>Badania fazy II wykazały, że podawanie 50<math>\mu</math>g glicopyrroniu raz na dobę powoduje rozszerzenie oskrzeli utrzymujące się 24 godziny, lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany. Badania III fazy potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo. Glicopyrronium vs placebo podobnie jak tiotropium zmniejsza duszność i jakość życia zmniejsza ryzyko zaostrzeń poprawia czynność płuc i tolerancję wysiłku i ma podobny profil bezpieczeństwa. Może być zastosowany alternatywnie w stosunku do Tiotropium</p> <p>Badanie GLOW1: Chorym z rozpoznaniem POChP FEV<sub>1</sub>&lt;80% &gt;30% wn. przez 26tyg podawano 50<math>\mu</math>g glicopyrronium (n=552) vs placebo (n=270). Punkt końcowy; Ocena through FEV<sub>1</sub> po 12 tyg. Poprawa statystycznie istotna wartości FEV<sub>1</sub> utrzymywała się od 1 dnia do 26 tyg 1.4L vs 1.3L efekt rozkurczowy był już po 5 minutach. TDI wg SGRQ 1.04 i 2.08 redukcja zaostrzeń o 31%, mniejsze zużycie SABA (D'Urzo, Efficacy and safety of once-daily NVA237 inpatients with moderate-to severe COPD: the GLOW1 trial Respiratory Research 2011, 12:156.</p> <p>Badanie GLOW3: Chorym z rozpoznaniem POChP &gt;40rw wartością FEV<sub>1</sub>&lt;80% i &gt;40%. Na 48godz. przed włączeniem do badania odstawiano wszystkie leki rozkurczowe jeśli byli na wGKS to nadal pozostawali na dotychczasowej dawce. Po 21 dniach oceniano tolerancję wysiłku która poprawiła się o 21%. Wartość objętości wdechowej IC podczas wysiłku i wartość trough FEV<sub>1</sub> poprawiły się od 1 dnia i utrzymywały się przez cały czas obserwacji obniżyła się objętość zalegająca i czynnościowa pojemność zalegająca. Obserwowano zmniejszenie nasilenia duszności. Beeh KM i wsp. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from first dose in patients with COPD; GLOWS 3 trial Int J COPD 2012, 7, 503-513.</p> <p>Badanie GLÓW2 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo glicopyrronium w umiarkowanej do ciężkiej POChP w okresie 52 tyg. Chorzy byli randomizowani 2:1:1 do NVA237 50 mg, placebo lub open-label tiotropium 18 mg i leczeni przez 52 tygodnie. Punkt końcowy trough FEV<sub>1</sub> w 12tyg randomizowano 1,066 chorych badanie ukończyło 810 w 12 tygodniu, trough FEV<sub>1</sub> wzrósł zmiennienie o 97 ml po NVA237 (95% CI 64.6-130.2; p,0.001) i 83 mL u leczonych tiotropium (95%CI 45.6-121.4; p,0.001). Kerwin E i wsp. Efficacy and safety of NYA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study Eur Respir J 2012; 40: 1106-1114.</p> <p>W porównaniu z placebo NVA237 powodował po 26tyg znamienne poprawę objawów (TDI) i jakości życia (SGRQ) po 52 tyg zmiennienie redukował ryzyko umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń o 34% i zużycie leków na żądanie. Różnice między NVA237 vs placebo oraz tiotropium vs placebo były porównywalne dla wszystkich badanych parametrów. Profil bezpieczeństwa był podobny między grupami. Decramer M i wsp. Safety of once-daily glycopyrronium in patients with severe-to-very severe COPD: The SPARK study ERS 2013.</p> |
|                             | <p>Zgodnie ze znowelizowanymi wytycznymi GOLD 2013 (www.goldcopd.org) istnieją dwie zasadnicze grupy celów terapii POChP: cele długookresowe (perspektywa lekarza): poprawa czynności płuc, ograniczanie ryzyka zaostrzeń POChP i ograniczanie ryzyka zgonu z powodu POChP, oraz cele krótkookresowe (perspektywa pacjenta): poprawa kontroli duszności, zmniejszenie nasilenia objawów (poprawa jakości życia) i poprawa w zakresie tolerancji wysiłku.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, że:</p> <p>Glikopironium zapewnia jednocześnie statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie zarówno czynności płuc, jak i nasilenia objawów u pacjentów z umiarkowaną i ciężką obturacją (GLOW1: D'Urzo i wsp. Respir Res 2011).</p> <p>W zakresie wpływu na czynność płuc mierzoną FEV<sub>1</sub> przed podaniem kolejnej dawki leku glikopironium wykazuje ten sam lub nieco lepszy (GLOW2 po 26 tygodniach, Kerwin i wsp. Eur Respir J 2012) stopień poprawy jak tiotropium (w grupie pacjentów z umiarkowaną i ciężką obturacją) i ten sam stopień poprawy w grupie pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką obturacją i ryzykiem zaostrzeń POChP (SPARK, Wedzicha i wsp. Lancet Resp Med. 2013).</p> <p>Glikopironium wykazuje się zmiennie szybszym początkiem działania rozszerzającego oskrzela po podaniu 1 dawki leku od tiotropium, co może mieć znaczenie w zakresie poprawy kontroli porannych objawów POChP (Buhl i Banerji, Intl J COPD 2013).</p> <p>W zakresie wpływu na nasilenie objawów i zależnej od stanu zdrowia jakości życia glikopironium</p>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>wykazuje się działaniem tożsamym z tiotropium (GLOW2).</p> <p>Gl kopironium, podobnie jak tiotropium znamienne zmniejsza ryzyko występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP zarówno u pacjentów z umiarkowaną i ciężką obturacją (GLOW2), jak i u pacjentów z ciężką i bardzo ciężką obturacją (SPARK), przyczyniając się do zmniejszenia zużycia zasobów przeznaczonych na ochronę zdrowia.</p> <p>Gl kopironium znamienne zmniejsza dynamiczne rozdęcie płuc, poprawiając pojemność wdechową (IC) i zwiększając tolerancję wysiłku wśród pacjentów z POChP (w porównaniu do placebo)(GLOW3, Beeh i wsp. Intl J COPD 2012).</p> <p>Gl kopironium podobnie jak tiotropium znamienne zmniejsza zużycie leków na żądanie w porównaniu z placebo (GLOW1, 2).</p> <p>Profil bezpieczeństwa stosowania glikopironium jest podobny do tiotropium i został potwierdzony w okresie obserwacji wynoszącym do 64 tygodni (GLOW1, 2, SPARK). Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa (zmniejszenie częstości występowania bakteryjnych i wirusowych infekcji dróg oddechowych w porównaniu z placebo) korelują ze stwierdzonym zmniejszeniem ryzyka występowania zaostrzeń POChP w grupach pacjentów z umiarkowaną (GLOW1, 2), ciężką (GLOW1, 2, SPARK) i bardzo ciężką obturacją (SPARK) w przebiegu POChP.</p> <p>System inhalacyjny (DPI Breezhaler) charakteryzuje się niskim oporem wewnętrznym i jest preferowany przez pacjentów (Chapman i wsp, Intl J COPD 2011).</p> <p>Dawkowanie leku (raz na dobę) może wpłynąć na poprawę współpracy pacjenta, warunkującej wyniki terapii wziewnej.</p> |
| <p><b>Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych</b></p>                  |  |
| <p><b>Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan</b><br/>Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc</p> | <p>-</p>   |
|                      | <p>Brak argumentów przemawiających za tym, że wnioskowana terapia nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>  |
| <p><b>Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu</b></p>                               |  |
| <p><b>Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan</b><br/>Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc</p> | <p>Glycopyrronium stosowany 1xdziennie jest dobrze tolerowany ma zadawalający profil bezpieczeństwa. Stanowi alternatywę dla innych leków z grupy LAMA u chorych na POChP. Stosowanie leków wziewnych o dłuższym okresie działania u pacjentów z POChP wiąże się z ze wzrostem stopnia przestrzegania zasad terapii ( compliance).</p> <p>Gl kopyrronium charakteryzuje się wysokim powinowactwem i powolną dysocjacją z połączenia z receptorami muskarynowymi M1 i M3 co zapewnia optymalny profil wydłużonego rozkurczu oskrzeli. Charakteryzuje się szybszą stałą dysocjacji od receptora M3, ale największym stopniem selektywności kinetycznej względem receptora M2. Okres półtrwania T1/2 dla połączenia tiotropium z receptorem M2 i M3 wyniósł odpowiednio 10,8 minuty i 46,2 minuty (wskaźnik selektywności kinetycznej: 4,3), podczas gdy dla glikopyrronium 1,1 minuty i 11,4 minuty (wskaźnik selektywności kinetycznej: 10,7). Sykes DA i wsp. The Influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NYA237 and tiotropium. J Pharmacol Exp Ther. 2012; 343(2): 520-528.</p>  |
|                     | <p>Gl kopironium powinno być finansowane ze środków publicznych u chorych z POChP. Na podstawie randomizowanych badań klinicznych wykazano, że glikopironium jest co najmniej równie skuteczne jak tiotropium, ale charakteryzuje się szybszym początkiem działania leku co niewątpliwie ma znaczenie dla chorych mających nasilenie objawów choroby rano po wstaniu z łóżka (tak ma większość pacjentów). Dodatkowo jest dostępne w niskooporowym systemie inhalacyjnym (im mniejsza siła wdechu którą muszą charakteryzować się pacjenci tym większa efektywność leczenia i większy compliance) stanowiąc w ten sposób cenną alternatywę dla tiotropium w terapii pacjentów z POChP z grup B, C i D (zgodnie z rekomendacjami GOLD 2011/2013 i PTChP 2012). Kozystając z opinii ekspertów z Europejskiej Federacji Chorych EFA do której należy Polska Federacja musze stwierdzić że chorzy mając do wyboru wyżej wspomniane terapie – chętniej wybierają gl kopironium.</p> <p>Bezpieczeństwo i tolerancja stosowania glikopironium została potwierdzona w 64-tygodniowej obserwacji (SPARK) i była porównywalna z innymi lekami rozszerzającymi oskrzela (w tym z tiotropium) i z placebo.</p> <p>Wskazanie powinno brzmieć: „Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)”</p>   |

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.08.2013 r., znak MZ-PLR-460-19287-2/MKR/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego :

- Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), 44 mcg, 30 x 1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator, kod EAN: 5909991000882.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

### Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

Nowo proponowany podział POChP uwzględnia nie tylko ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV1, lecz również nasilenie duszności lub innych objawów oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby. W ten sposób powstają 4 kategorie oceniające POChP:

- Kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC  $\leq$  1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1  $\geq$  50% w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC  $\geq$  2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT  $\geq$  10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1  $\geq$  50% w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC  $\leq$  1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC  $\geq$  2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT  $\geq$  10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 < 50% w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.

### Wnioskowana technologia

Glikopironiowy bromek jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lek antycholinergiczny). Zgodnie z CHPL Seebri Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

### Alternatywne technologie medyczne

Zależnie od kategorii zaawansowania choroby zalecane jest stosowanie jednego lub kombinacji leków z poniższych grup: SABA, SAMA, LABA, LAMA, wGKS + LABA, PDE4-inh. Glikopironiowy bromek należy do grupy LABA. W Polsce obecnie refundowane są następujące długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium z grupy LAMA oraz salmetreol i formoterol z grupy LABA.

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 3 badania kliniczne z randomizacją – GLOW 2 (Kerwin 2012), SHINE (Bateman 2013) oraz SPARK 2013 (Wedzicha 2013). W badaniu GLOW 2 w populacji pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego porównywano GLY vs PLC vs TIO. W badaniu SHINE w populacji pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego porównywano QVA149 vs IND vs GLY vs PLC vs TIO.



Badania GLOW 2, SHINE oraz SPARK były wieloośrodkowymi, międzynarodowymi próbami klinicznymi z randomizacją. Wszystkie badania zostały opisane jako próby podwójnie zaślepienie. Należy jednak zauważyć, iż we każdym z badań ramię TIO było odślepione, zaś zaślepienie dotyczyło pozostałych ramion w badaniach.

Wyniki dla POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (badania GLOW 2 i SHINE)

Wyniki obydwu grup (GLY vs TIO) w zakresie punktu końcowego FEV1 „trough” wskazują na porównywalną skuteczność obydwu interwencji w zakresie poprawy parametru czynności płuc. W większości punktów czasowych nie odnotowano znamiennej (statystycznie lub klinicznie) przewagi żadnej z interwencji.

[Redacted]

[Redacted]

Dla zaostrzeń POChP nie przedstawiono porównania pomiędzy GLY a TIO. W badaniu GLOW 2 (52 tyg.) przedstawiono wyniki porównań dla GLY vs PLC (HR = 0,66 (95%CI: 0,52; 0,85), RR (rate ratio) = 0,66 (95%CI: 0,50; 0,87)) oraz TIO vs PLC (HR = 0,61 (95%CI: 0,46; 0,82), RR (rate ratio) = 0,80 (95%CI: 0,59; 1,11)), gdzie HR było określane dla czasu do pierwszego zaostrzenia. W badaniu SHINE (26 tyg.) wyniki dla zaostrzeń POChP przedstawiono w części dotyczącej bezpieczeństwa – w grupie GLY zaostrzenia POChP odnotowano u 31,7% pacjentów, natomiast w grupie TIO u 28,8%, różnice nie były istotne statystycznie.

Wyniki dla POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (badanie SPARK)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki dla POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (badania GLOW 2 i SHINE)

Częstość zgonów oraz rezygnacji z udziału w badaniu SHINE w obydwu grupach była zbliżona.

[Redacted]

Częstości ZN były zbliżone w grupach GLY i TIO. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym w badaniu GLOW 2 były zaostrzenie POChP. Jego częstość była nieznacznie wyższa w grupie GLY niż w grupie TIO (31,7% vs 28,8%).

W badaniu GLOW 2 (52 tyg.) częstość zgonów, częstość rezygnacji z udziału w badaniu, częstość zdarzeń niepożądanych oraz częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych były zbliżone w grupach GLY i TIO. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym w badaniu GLOW 2 było nasilenie objawów POChP. Jego częstość była nieznacznie wyższa w grupie GLY niż w grupie TIO (36,4% vs 33,7%). Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym obserwowanym w badaniu GLOW 2 było nasilenie objawów POChP. Jego częstość była nieznacznie wyższa w grupie TIO niż w grupie GLY (4,9% vs 3,6%).

Wyniki dla POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (badanie SPARK)

[Redacted]

[Redacted]



---

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Seebri Breezhaler w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w porównaniu z tiotropium. Przyjęto dwie techniki analityczne, w zależności od ocenianej populacji pacjentów: CUA – dla populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP, CMA – dla populacji pacjentów z ciężką do bardzo ciężkiej POChP.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce pozytywnej decyzji dot. refundacji produktu leczniczego Seebri Breezhaler we wnioskowanym wskazaniu. Populację docelową w analizie stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, stosujący podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby.

W analizie rozważono dwa scenariusze: istniejący tj. brak refundacji glikopironiowego bromku w leczeniu POChP, nowy tj.

---



**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Glikopironiowy bromek uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: CADTH / CDEC w 2013 r., AWMSG w 2013 r., SMC w 2012 r.

## 10. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem decyzyjny

- PTChP 2012 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Górecka D. i in., Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 220–254
- ChPL Seebri Charakterystyka Produktu Leczniczego Seebri Breezhaler

#### Rekomendacje kliniczne

- GOLD 2013 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2013). [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/).
- ICSI 2013 Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Updated March 2013. Anderson B. et al., [https://www.icsi.org/\\_asset/yw83gh/COPD.pdf](https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf)
- PTChP 2012 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Górecka D. i in., Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 220–254
- ACP 2011 Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Qaseem A. et al., Ann Intern Med. 2011;155:179-191
- NICE 2010 Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). June 2010. NICE clinical guideline 101.
- ATS 2004 American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD. Version 1.2. American Thoracic Society 2004 [updated 2005 September 8].

#### Badania pierwotne

- GLOW 2 Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 (Kerwin 2012) study. Kerwin E. et al., Eur Respir J 2012; 40: 1106–1114
- SHINE (Bateman 2013) Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Bateman ED et al., Eur Respir J. 2013 May 30 (epub)
- SPARK (Wedzicha 2013) Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Wedzicha JA et al., The Lancet Respiratory Medicine, Volume 1, Issue 3, Pages 199 - 209, May 2013

#### Rekomendacje refundacyjne

- AWMSG 2013 Final Appraisal Recommendation Advice No: 0713 – March 2013 Glycopyrronium bromide (Seebri® Breezhaler®) 44 micrograms inhalation powder as hard capsules [www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=945](http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=945)
- CADTH 2013 CDEC Final Recommendation Glycopyrronium Bromide [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Seebri-May-17-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Seebri-May-17-13.pdf) glycopyrronium 44 micrograms hard capsules of inhalation powder (Seebri Breezhaler®) SMC No. (829/12)
- SMC 2012 [http://www.scottishmedicines.org/files/advice/glycopyrronium\\_Seebri\\_Breezhaler\\_FINAL\\_December\\_2012\\_amended\\_070113\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org/files/advice/glycopyrronium_Seebri_Breezhaler_FINAL_December_2012_amended_070113_for_website.pdf)

## 11. Załączniki

Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). [redacted]

[redacted]. Kraków, [redacted] 2013 r.

Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). [redacted]

[redacted]. Kraków, maj 2013 r.

Załącznik 3. Analiza ekonomiczna glikopironiowego bromku (produkt leczniczy Seebri Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). [redacted]

Kraków, 29 maja 2013 r.

Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Seebri Breezhaler® (glikopironiowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wersja 1.2, z dnia 25 października 2013 r. [redacted]

[redacted]. Kraków, 25 października 2013 r.

Załącznik 5. Uzupełnienie [redacted] do raportu HTA dla preparatu Seebri Breezhaler® (glycopyrronium bromide) [redacted]

[redacted]. Załącznik do pisma MZ z dnia 29.10.2013 r., znak MZ-PLR-460-19287-4/MKR/13.

Załącznik 6. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce