



## **Rekomendacja nr 163/2013**

**z dnia 18 listopada 2013 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glikopironiowy bromek) w powstrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), kod EAN: 5909991000882 we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), we wnioskowanym wskazaniu.

Dostępne dowody naukowe wskazują na brak znamiennych korzyści klinicznych w porównaniu ze standardowo stosowanym tiotropium. Koszty stosowania produktu są natomiast dla pacjenta znacznie większe.

Wyniki badań dobrze uzasadniają podobną skuteczność glikopironiowego bromku oraz tiotropium oraz zbliżone ryzyko działań niepożądanych. Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu omawianego produktu leczniczego została podjęta pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania porejestacyjnego oceniającego wpływ bromku glikopironium na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych, co wskazuje na konieczność potwierdzenia danych dotyczących ryzyka wystąpienia ww. działań niepożądanych.

### **Przedmiot wniosku**

Wniokodawca we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), określił wskazania medyczne, w którym ma być refundowany, jako podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). We wniosku zaproponowano kategorię dostępności: refundacja apteczna, zadeklarowano 30% poziom odpłatności z proponowaną ceną zbytu netto w kwocie [redacted] w ramach grupy limitowej 201.2 „Wziewne leki antycholinergiczne



o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe. Wniosek obejmuje propozycje instrumentów dzielenia ryzyka.

### **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.

Podział choroby na kategorie zaawansowania ma istotny aspekt praktyczny, według niego podejmowane są odpowiednie decyzje terapeutyczne. Dotychczasowy podział na cztery stopnie zaawansowania uwzględniał jedynie wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela mierzony wielkością FEV1 (ang. forced expiratory volume in 1 second - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) wyrażoną w procentach wartości należnej.

Nowo proponowany podział POChP uwzględnia ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV1, nasilenie duszności (mMRC - zmodyfikowana skala duszności według British Medical Research Council) lub innych objawów oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby (CAT - Test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (CAT, COPD Assessment Test)). 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.

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zależnie od kategorii zaawansowania choroby zalecane jest stosowanie jednego lub kombinacji leków z poniższych grup: SABA (ang. short acting  $\beta$ 2-agonists; krótko działające  $\beta$  2-mimetyki), SAMA (ang. short-acting muscarinic antagonist; krótko działający antagoniści receptora muskarynowego), LABA (ang. long acting  $\beta$ 2-agonists; długo działający agoniści receptorów  $\beta$ -adrenergicznych), LAMA (ang. long acting muscarinic antagonists; długo działające leki

przeciwocholinergiczne), wGKS (wziewne glikokortykosteroidy) + LABA, PDE4-inh (inhibitory fosfodiesterazy 4). Glikopironiowy bromek należy do grupy LABA. W Polsce obecnie refundowane są następujące długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium z grupy LAMA oraz salmeterol 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 (GLY – bromek glikopirronium, PLC – placebo, TIO – tiotropium). W badaniu SHINE w populacji pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego porównywano QVA149 vs IND vs GLY vs PLC vs TIO (QVA149 – produkt złożony (GLY + IND), IND – indaketerol).

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 w każdym z badań ramię TIO nie było zaślepienie, 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 (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) „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.

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 = 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87)) oraz TIO vs PLC (HR = 0,61 (95% CI: 0,46; 0,82), RR = 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)*

### Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono publikacji oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii medycznej.

### **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.

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)*

Decyzją Komisji Europejskiej, warunkiem dopuszczenia do obrotu przedmiotowego produktu leczniczego jest przeprowadzenie przez podmiot odpowiedzialny badania porejestacyjnego oceniającego wpływ bromku glikopironium na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Seebri Breezhaler (GLY) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w porównaniu z tiotropium (TIO). Przyjęto dwie techniki analityczne, w zależności od ocenianej populacji pacjentów: CUA (analiza kosztów użyteczności) – dla populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP w dożywotnym horyzoncie czasowym (długość cyklu 12 tygodni), CMA (analiza minimalizacji kosztów) – dla populacji pacjentów z ciężką do bardzo ciężkiej POChP w 3 miesięcznym horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

[Redacted text block]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków związanych z finansowaniem 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, oraz nowy tj.

[Redacted text block]

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Prezes Agencji nie wnosi uwag do przedstawionej propozycji.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie analizy racjonalizacyjnej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.08.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-19287-2/MKR/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Seebri Breezhaler (bromek glikopironium), 44 mcg, 30 x 1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator, kod EAN: 5909991000882, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie oceny leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), kod EAN: 5909991000882 we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
2. Analiza weryfikacyjna ws. objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Seebri Breezhakler (glikopironiowy bromek). w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc Nr: AOTM-OT-4350-18/2013.