



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku

Anoro (umeclidiniowy bromek + wilanterol)

we wskazaniu:

„W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela,
w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-1/2015

Data ukończenia: 12.03.2015 r.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AE – Analiza Ekonomiczna

AEs – zdarzenia niepożądane (adverse events)

AK – Analiza Kliniczna

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

AUC_{t1-t2} – pole pod krzywą określone w czasie od t1 do t2

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet

BAKL – bromek aklidyny

BDP – dipropionian beklometazonu

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

DDD – (ang. defined daily dose) – zdefiniowana dawka dzienna

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

FOR / FORM – formoterol

FP/SAL – produkt złożony zawierający w jednym inhalatorze propionian flutykazonu i salmeterol

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

GLY / BGLY – bromek glikopironium

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

IND / INDA – indaketerol

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LABA – (ang. long acting β_2 -agonists) długodziałające leki β_2 -agonistyczne

LAMA – (ang. long acting muscarinic antagonists) długodziałające cholinolityki

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

PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

QALY – (ang. quality adjusted life-years) lata życia skorygowane o jakość

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 β_2 -agonists) krótkodziałające leki β_2 -agonistyczne

SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

SAL – salmeterol

SAMA – (ang. short-acting muscarinic antagonist) krótkodziałające cholinolityki

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

TDI – (ang. Transition Dyspnoea Index) skala mierząca nasilenie duszności

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 / ICS – wziewne glikokortykosteroidy

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services 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. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (na nie dotyczy).

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. z 2014, poz.782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku | 6 |
| 2. Problem decyzyjny | 7 |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku..... | 7 |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii | 7 |
| 2.3. Problem zdrowotny..... | 7 |
| 2.4. Wnioskowana technologia medyczna | 11 |
| 2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej | 11 |
| 2.4.2. Status rejestracyjny | 11 |
| 2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 11 |
| 3. Ocena analizy klinicznej | 12 |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne..... | 12 |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu | 12 |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy | 13 |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne | 13 |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 14 |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy | 14 |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania | 14 |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia | 14 |
| 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy | 16 |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy | 19 |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy | 20 |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności | 22 |
| 3.3.2.1. Porównania bezpośrednie | 22 |
| 3.3.2.2. Porównania pośrednie | 25 |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 25 |
| 3.3.3.1. Porównanie bezpośrednie | 25 |
| 3.3.3.2. Porównanie pośrednie | 28 |
| 4. Ocena analizy ekonomicznej | 30 |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne | 30 |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy | 30 |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 33 |
| 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 | 40 |

| | |
|---|-----------|
| 4.4.3. Obliczenia własne agencji | 41 |
| 5. Ocena analizy wpływu na budżet..... | 43 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 43 |
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 44 |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 45 |
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy | 45 |
| 5.3.2. Obliczenia własne agencji | 46 |
| 6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 48 |
| 7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii | 48 |
| 8. Opinie ekspertów..... | 49 |
| 9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach | 50 |
| 10. Kluczowe informacje i wnioski | 51 |
| 11. Źródła..... | 55 |
| 12. Załączniki | 56 |
| 13. Aneks..... | 57 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)
07.01.2015 r., znak PLR.4600.4.2015

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Anoro, umeclidiniowy bromek + wilanterol, proszek do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy; kod EAN: 5909991108984
- Wnioskowane wskazanie:
„W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”

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

- Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30 %

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza efektywności klinicznej
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322, Poznań

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 07.01.2015 r., znak PLR.4600.4.2015, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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:

- **Anoro, umeclidiniowy bromek + wilanterol, proszek do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy; kod EAN: 5909991108984.**

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)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 30.01.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-1/ER/2015, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 02.02.2015 r., znak PLR.4600.4(1).2015.KB, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 23.02.2015 r., pismem Ministra Zdrowia znak PLR.4600.4.2015.2.KB, do Agencji wpłynęły uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Analiza kliniczna. Anoro Ellipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wersja 1.0. [redacted]
[redacted] Kraków – grudzień 2014.
- Aneks do analizy klinicznej. Anoro Ellipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wersja 1.0. [redacted]
[redacted] Kraków – grudzień 2014.
- Analiza ekonomiczna. Anoro Ellipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wersja 1.1. [redacted]
[redacted] Kraków – grudzień 2014 (aktualizacja: luty 2015).
- Analiza wpływu na budżet. Anoro Ellipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wersja 1.10. [redacted]
[redacted] – grudzień 2014 (aktualizacja: luty 2015).

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

Produkt leczniczy Anoro nie był dotychczas przedmiotem oceny w Agencji.

2.3. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny opracowano w oparciu o wytyczne PTChP 2014, o ile nie wskazano inaczej.

Definicja

W międzynarodowej klasyfikacji chorób POChP oznaczona jest symbolem J44.8 (tj. Inna określona przewlekła zaporowa choroba płuc).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utwalonym 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

Według Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc oceny epidemiologiczne częstości występowania POChP różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej reprezentatywności. Światowa Organizacja Zdrowia określa liczbę chorych na POChP na 64 mln w skali

światowej (2004 r.). Umieralność z powodu POChP w skali światowej, WHO szacuje na 3 mln osób (2005 r.). Według PTChP, jeśli obecnie obserwowane zjawiska w epidemiologii chorób na świecie nie ulegną zmianie, to POChP przesunie się z szóstej w 1990 roku na trzecią pozycję w 2020 roku na liście najczęstszych przyczyn zgonów.

Zgodnie z informacjami podanymi w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, częstość występowania POChP, u badanych powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok. 8,9%. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. Wg PTChP obecnie obserwuje się zmniejszanie różnicy w częstości występowania choroby między obu płciami zgodnej z wyrównywaniem się różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu.

W 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. W 1980 roku wskaźnik zgonów wynosił 18,8/100 000 ludności a w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się i w 2009 r. wyniósł on już 21/100 000 ludności.

Etiologia i patogenez

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

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy podmiotowe:

- przewlekły, występujący codziennie lub okresowo kaszel, często cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekłe odkaszczanie płwociny, największe po przebudzeniu (W okresie zaostrzeń płwocina zwykle zmienia się ze śluzowej na śluzowo-ropną lub ropną);
- duszność, z początku ujawniająca się podczas wysiłku i nasilająca się wraz z postępem choroby.

Tabela 1. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC wg zaleceń PTChP 2014

| Poziom nasilenia | Okoliczności występowania duszności |
|------------------|---|
| 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 |

Objawy przedmiotowe (stwierdzone zwykle w bardziej zaawansowanych stadiach choroby):

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (beczkowata klatka piersiowa);
- zmniejszoną ruchomość oddechową przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- osłabienie szmeru pęcherzykowego;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego.

Diagnostyka

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i radiologicznego klatki piersiowej. Badanie spirometryczne jako podstawowe, umożliwia również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia. Badanie gazometryczne krwi, echokardiografia i EKG mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby.

Według aktualnych zaleceń PTChP (2014) kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV₁/FVC poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta. Wskaźnik ten musi być oceniany po 20–30 minutach od podania wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj

400 µg salbutamolu). Wg PTChP „Często alternatywnie używana do rozpoznawania obturacji wartość FEV₁/FVC mniejsza od 0,70 pomimo swojej prostoty okazała się obarczona błędem.(...) Rzeczywista, fizjologiczna wielkość wskaźnika FEV₁/FVC (lub FEV₁/VC) jest różna dla kobiet i mężczyzn i zmniejsza się z wiekiem. Arbitralne przyjęcie stałej wartości dla dolnej granicy normy tego wskaźnika może skutkować fałszywie ujemnymi wynikami u osób młodych (poniżej 30. r.ż. u kobiet i poniżej 45. r.ż. u mężczyzn), u których według ERS dolna granica normy wynosi około 0,71–0,74, oraz fałszywie dodatnimi wynikami u osób starszych (powyżej 65. r.ż.), u których dolna granica normy wynosi około 0,63–0,66. Wartość FEV₁/FVC (lub FEV₁/VC) równa 0,70 jest w przybliżeniu dolną granicą normy dla osób w wieku 30–45 lat”.

W tabeli poniżej przedstawiono podział choroby na cztery stopnie zaawansowania, uwzględniające wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela (mierzony wielkością FEV₁ wyrażoną w procentach wartości należnej).

Tabela 2. Klasyfikacja stopni zaawansowania POChP ze względu na wartości FEV₁ wg zaleceń PTChP (2014)

| Stopień zaawansowania | Kryteria spirometryczne (% wartości należnej) |
|--------------------------------------|---|
| GOLD 1 – postać łagodna | FEV ₁ ≥ 80% |
| GOLD 2 – postać umiarkowana | 50% ≥ FEV ₁ < 80% |
| GOLD 3 – postać ciężka | 30% ≤ FEV ₁ < 50% |
| GOLD 4 – postać bardzo ciężka | FEV ₁ < 30% |

Obecnie, zgodnie z zaleceniami GOLD po 2011 r., klasyfikacja zaawansowania POChP uwzględnia związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzenia choroby:

- **Kategoria A** – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV₁ ≥ 50% w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach (mało objawowi z niskim ryzykiem);
- **Kategoria B** – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci 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 (objawowi z niskim ryzykiem);
- **Kategoria C** – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci 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 (mało objawowi z wysokim ryzykiem);
- **Kategoria D** – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci 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 (objawowi z wysokim ryzykiem).

Przebieg naturalny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc może trwać kilkadziesiąt lat. Jej progresja oceniana jest szybkością rocznego ubytku FEV₁. W przypadku zdrowej osoby wynosi on 20–30 mL rocznie oraz zaczyna się ujawniać między 20. a 30. rokiem życia. Znaczna część chorych na POChP wykazuje roczny ubytek FEV₁ na poziomie powyżej 40 mL, przy czym u niektórych może być nawet większy niż 100 mL/rok. Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV₁ zależy od takich czynników jak: częstość i długość trwania zaostrzeń choroby oraz nadprodukcja śluzu. Zazwyczaj po obniżeniu się FEV₁ do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. Ten rodzaj duszności, w umiarkowanym okresie choroby występuje u około 50% chorych.

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. Grupa tych chorych umiera zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania.

- U chorych z obniżonym napędem oddechowym, dość wcześnie pojawia się niewydolność oddechowa, 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 wraz z cechami narastającej prawokomorowej niewydolności serca.

Leczenie

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

Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest nakłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska czynników szkodliwych, takich jak pyłów i gazów. W ramach profilaktyki zaleca się oferowanie każdemu choremu z POChP szczepienie przeciw grypie i *Streptococcus pneumoniae*. 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. Leczenie POChP obejmować może również postępowanie chirurgiczne np. wycięcie pęcherzy rozedmowych, przeszczepianie płuc, bronchoskopowe zmniejszanie objętości płuc.

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.

Zaleca się, aby przy pierwszym (i kolejnym) wyborze leczenia farmakologicznego uwzględniać dwa kryteria:

- aktualny stopień odczuwanej duszności lub innych objawów POChP,
- ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby.

Przy stabilnej postaci choroby rozpoczyna się leczenie farmakologiczne. Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP – poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie częstości zaostrzeń, zmniejszenie odczuwanej duszności i łagodzenie innych objawów są:

- leki rozszerzające oskrzela (np. cholinolityki, β_2 -agoniści, teofilina)
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4.

Dodatkowo, ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki. Według PTChP profilaktyczne stosowanie antybiotyków w stabilnej postaci choroby nie ma uzasadnienia naukowego, mimo że oskrzela chorych na POChP są skolonizowane przez bakterie. Natomiast antybiotykoterapia jest konieczna w bakteryjnych zaostrzeniach POChP.

2.4. Wnioskowana technologia medyczna

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN | ANORO 55 mikrogramów/22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony; 1 inhalator zawierający 30 dawek; kod EAN: 5909991108984 |
| Kod ATC | R03AL03 |
| Postać | Proszek do inhalacji, podzielony (proszek do inhalacji). |
| Substancja czynna | Umeclidiniowy bromek + wilanterol |
| Droga podania | Podanie wziewne |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Umeclidynium z wilanterolem to skojarzenie wziewnego długo działającego antagonisty receptora muskarynowego z wziewnym długo działającym agonistą receptora beta2-adrenergicznego. Po inhalacji przez usta obie substancje, działając miejscowo w drogach oddechowych, w odrębnych mechanizmach, powodują rozszerzenie oskrzeli. |

Źródło: ChPL Anoro, Wniosek refundacyjny

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Procedura rejestracyjna | Centralna |
| Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | 16.06.2014 r. |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Anoro jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela, w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). |
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (przykład: analityka AOTM: laktoza jednowodna, magnezu stearynian). |
| Dawkowanie | Zalecaną dawką jest jedna inhalacja produktu leczniczego ANORO 55 m krogramów/22 mikrogramy raz na dobę. |
| Status leku sierocego | NIE |

Źródło: ChPL Anoro, www.ema.europa.eu

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

| | |
|--|---|
| Proponowana cena zbytu netto | |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń na dzień objęcia refundacją |
| Wnioskowane wskazanie | „w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)” |
| Poziom odpłatności | 30% |
| Grupa limitowa | nowa, odrębna grupa limitowa |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | nd |

Źródło: ChPL Anoro, Wniosek refundacyjny

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 przedstawiono poniżej. Wykaz interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu został przedstawiony w Aneksie.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|---|--|---|---------|----------|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|--|---|--|---|--|---|--|
| Polska | PTChP 2014 | 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. Leczenie stabilnej postaci POChP: | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie POChP</th> <th>I wybór</th> <th>II wybór</th> <th>Leczenie alternatywne*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA i SAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td>B</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td>C</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LAMA lub ▪ LAMA i inh-PDE4 lub ▪ LABA i inh-PDE4 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td>D</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i LAMA lub ▪ LABA + wGKS i inh-PDE4 lub ▪ LABA i LAMA lub ▪ LAMA i inh-PDE4 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> </tbody> </table> | Kategorie POChP | I wybór | II wybór | Leczenie alternatywne* | A | <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA i SAMA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina | B | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina | C | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LAMA lub ▪ LAMA i inh-PDE4 lub ▪ LABA i inh-PDE4 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina | D | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA |
| Kategorie POChP | I wybór | II wybór | Leczenie alternatywne* | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA i SAMA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LAMA lub ▪ LAMA i inh-PDE4 lub ▪ LABA i inh-PDE4 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i LAMA lub ▪ LABA + wGKS i inh-PDE4 lub ▪ LABA i LAMA lub ▪ LAMA i inh-PDE4 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Świat | GOLD 2014 | * Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które zmniejszają częstość zaostrzeń oraz poprawiają jakość życia w chorobie. We wszystkich kategoriach POChP zaleca się farmakoterapię antytytoniową i/lub szczepienia przeciw grypie | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Uwagi oceniającego |
|------------------------------------|--|--------------------|
| Komparatory główne | | |
| tiotropium | „Preparaty z grupy LAMA wskazywane są obecnie przez wytyczne praktyki klinicznej jako leczenie preferowane we wszystkich grupach pacjentów z POChP wymagających leczenia podtrzymującego (kategorie B–D). (...) Wyniki aktualnej praktyki klinicznej wskazują, że najpowszechniej stosowanym preparatem z tej grupy leków jest TIO podawany za pomocą inhalatora HandiHaler.” | Wybór zasadny |
| salmeterol / flutykazon | Spośród preparatów złożonych ICS/LABA wskazywanych przez wytyczne praktyki klinicznej na rynku polskim dostępne są cztery preparaty, w tym trzy (FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM) podlegają już finansowaniu ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych w leczeniu POChP. Analiza rozpowszechnienia poszczególnych produktów wykazała, że najczęściej stosowany w leczeniu chorób układu oddechowego (w tym także POChP) jest FP/SAL (...).” | Wybór zasadny |
| Komparatory dodatkowe | | |
| formoterol + tiotropium | „Najczęściej stosowanym w Polsce przedstawicielem grupy LAMA jest TIO, natomiast w przypadku leków należących do grupy LABA refundowane są: FORM, INDA, SAL. Należy, zatem uznać, iż w warunkach praktyki klinicznej, do najczęściej stosowanych terapii złożonych LAMA + LABA będą należały: TIO + FORM, TIO + INDA, TIO + SAL. Jednocześnie dane NFZ nie pozwalają na ustalenie, który z powyższych schematów jest najczęściej stosowany w praktyce klinicznej. (...)” | Wybór zasadny |
| salmeterol + tiotropium | | Wybór zasadny |
| indakaterol + tiotropium | | Wybór zasadny |
| indakaterol / glikopironium | „W Polsce spośród preparatów złożonych należących do grupy LAMA/LABA podawanych z jednego inhalatora – obok UMEC/VI – dostępny jest jedynie INDA/GLY (Ultibro Breezhaler). Preparat ten nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu POChP, tym niemniej jest to preparat stanowiący alternatywę terapeutyczną oraz bezpośrednią konkurencję do UMEC/VI, dlatego będzie on stanowił dodatkowy komparator dla UMEC/VI w ramach analiz HTA.” | Wybór zasadny |

Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej GOLD 2014 oraz PTChP 2014, stosowanie preparatu złożonego UMEC/VI (LAMA/LABA) najprawdopodobniej będzie umiejscowione analogicznie jak połączenie leków LAMA + LABA stosowanych łącznie z oddzielnymi inhalatorami, tj. jako opcja leczenia pacjentów z kategorii POChP (zgodnej z GOLD) określonej literami B, C oraz D.

U pacjentów określonych kategorią B, C oraz D (wg GOLD) inne sposoby leczenia obejmują m.in.:

- monoterapię LABA, monoterapię LAMA,
- terapię LAMA + LABA, terapię wGKS/LABA, terapię wGKS/LABA + LAMA.

Wnioskodawca do analizy klinicznej wybrał jako komparatory: monoterapię LAMA (TIO), terapię wGKS/LABA (FP/SAL), terapię LAMA i LABA (TIO+SAL, TIO+FORM, TIO+IND) oraz terapię LAMA/LABA (GLY/INDA). W związku z powyższym wydaje się, iż zakres przedstawionych przez wnioskodawcę komparatorów jest niepełny. Pominięto możliwe do zastosowania – monoterapia LABA oraz terapia wGKS/LABA i LAMA.

Pomimo powyższego w opinii analityków Agencji najwłaściwszymi komparatorami dla UMEC/VI są terapie łączone LAMA + LABA. Wnioskodawca spośród możliwych wybrał TIO+FORM, TIO+IND, TIO+SAL. Terapia LAMA/LABA (GLY/INDA) ze względu na brak refundacji (co oznacza również wysoką cenę dla pacjenta), najprawdopodobniej charakteryzowała się będzie marginalnym udziałem rynkowym.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku niesystematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł 6 przeglądów systematycznych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii farmakologicznej obejmującej leczenie POChP. Przeglądy zawierały porównania leków z grupy LABA/LAMA między sobą oraz vs LABA lub vs LAMA. Tylko w jednej publikacji (Huisman 2014) oceniano preparat UMEC/VI w populacji pacjentów z POChP. Wyniki dla przeglądu Huisman 2014 aktualnie są dostępne jedynie w postaci plakatu konferencyjnego, w związku z tym odstąpiono od przedstawiania jego wyników.

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 bazach informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Przeszukane zostały także rejestry badań klinicznych, strony internetowe m.in. FDA, EMA, URPL, MHRA, CRD, INAHTA. Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w lipcu 2014 roku. Następnie 4-5 grudnia 2014 r. przeprowadzono powtórne przeszukanie głównych baz informacji medycznej, celem weryfikacji aktualności uzyskanych rezultatów. W strategii wyszukiwania zastosowano hasła dotyczące POChP oraz stosowanych technologii.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library zgodne z wyszukiwaniem wnioskodawcy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 27.01.2015 r. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania dla wnioskowanej technologii, które mogłyby zostać włączone przez wnioskodawcę do przeglądu systematycznego.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia * | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|---|----------------------|
| Populacja | Dorośli pacjenci z POChP, wymagający leczenia podtrzymującego, tj. pacjenci kategorii B, C i D. | Komentarz pod tabelą |
| Interwencja | Preparat złożony UMEC/VI (Anoro Ellipta) stosowany wziewnie w dawce dobowej 55/22 µg i podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi raz na dobę. | Zgodne z ChPL |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> • TIO stosowany wziewnie w dawce 10 µg/dobę, podawany za pomocą inhalatora HandiHaler, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi raz na dobę • Preparat złożony FP/SAL stosowany wziewnie w dawce 1000/100 µg/dobę i podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dwa razy na dobę • Preparat złożony INDA/GLY stosowany wziewnie w dawce 85/43 µg/dobę i podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi raz na dobę, • Terapia złożona stosowana wziewnie i podawana z oddzielnych inhalatorów, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w następujących schematach: <ul style="list-style-type: none"> – TIO + FORM w dawce 10/12-48 µg/dobę, – TIO + INDA w dawce 10/120 µg/dobę lub 10/240 µg/dobę, – TIO + SAL w dawce 10/100 µg/dobę. | Komentarz pod tabelą |
| Punkty końcowe | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badań czynnościowych płuc (FEV1, FVC, PEF), • Kontrola objawów choroby (objawy choroby, użycie terapii ratunkowej, zaostrzenia), • Jakość życia (SGRQ i EQ-5D). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie oraz związane z leczeniem. | brak |
| Typ badań | Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia | brak |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których okres interwencji wynosił ≥12 tyg., • Badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • Badania przeprowadzone u ludzi. | Komentarz pod tabelą |

* Kryteria wylączenia badań pierwotnych z przeglądu systematycznego wnioskodawcy obejmowały:

- Badania, w których TIO podawano za pomocą innego inhalatora niż HandiHaler lub nie podano danych na ten temat;
- Badania przeprowadzone na populacji o łącznej liczbie nieprzekraczającej 100 pacjentów;
- Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu.

Uwagi analityków Agencji

1. Uwagi dotyczące kryterium selekcji populacji.

Wnioskodawca wskazał w kryterium selekcji populacji „dorośli pacjenci z POChP, wymagający leczenia podtrzymującego, tj. pacjenci kategorii B, C i D”. Kryterium to jest węższe od wskazań rejestracyjnych produktu Anoro gdzie wskazuje się „podtrzymujące leczenie (...) w celu łagodzenia objawów” bez zawężania do kategorii pacjentów.

Powyższe kategorie zostały wskazane w oparciu o najnowsze wytyczne GOLD, gdzie pominięta kategoria A oznacza niskie ryzyko zaostrzeń i łagodne objawy. W tej grupie pacjentów wytyczne wskazują na leczenie doraźne SABA i SAMA, alternatywnie monoterapię LABA lub LAMA lub leczenie skojarzone SABA i SAMA. Ostatecznie wnioskodawca z powodu niezgodności populacji wykluczył na etapie selekcji pełnych tekstów tylko jedno badanie (nie wskazano jakie).

Niezależnie od powyższego w opinii analityków Agencji (po przeprowadzonym wyszukiwaniu kontrolnym) wnioskodawca nie pominął badań ze względu na ograniczenie populacji do kat. B, C i D. Wobec powyższego należy uznać, iż powyższe ograniczenie nie ma wpływu na wiarygodność analiz wnioskodawcy.

2. Uwagi do kryterium wyłączenia dotyczącego inhalatora TIO innego niż HandiHaler.

W chwili obecnej (stan na 01.03.2015 r.) na wykazie leków refundowanych znajduje się produkt leczniczy Spiriva Respimat we wskazaniu „Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące”. Należy jednak zaznaczyć, iż na dzień składania wniosku (18.12.2014 r.) produkt ten nie znajdował się na wykazie leków refundowanych.

W analizach HTA załączonych do wniosku refundacyjnego dla produktu Spiriva Respimat, korzyść kliniczna została określona w oparciu o badanie TIOSPIR (porównanie z TIO podawanym w inh. HandiHaler). W badaniu tym wykazano, iż Respimat był „niegorszy” (hipoteza noninferiority) niż HandiHaler w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim był zgon pacjenta. Niezależnie od powyższego udział w refundacji produktu Spiriva Respimat jest marginalny, w związku z czym (oraz wynikami badania TIOSPIR) pominięcie tej technologii nie stanowi w opinii analityków Agencji istotnego ograniczenia AKL wnioskodawcy.

3. Uwagi do kryterium wyłączenia dotyczącego badań opublikowanych w formie abstraktu.

W kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawca wskazał „badania opublikowane w formie pełnotekstowej”, a w kryteriach wyłączenia „badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu”.

Należy zauważyć, iż niektóre badania włączone do przeglądu nie były dostępne w formie pełnotekstowej (tu rozumianej jako publikacja w czasopiśmie, ze wskazaniem autora), a jedynie w postaci informacji zawartych na stronach internetowych. Sytuacja taka miała miejsce np. dla badania DB2116134 (UMEC/VI vs FP/SAL), dla którego dane zaczerpnięto z informacji ze stron clinicaltrials.gov oraz gsk-clinicalstudyregister.com oraz z posteru konferencyjnego. Podkreślenia wymaga fakt, iż informacje takie nie są weryfikowane/recenzowane przez niezależnych badaczy (przykładowo clinicaltrials.gov wskazuje „ClinicalTrials.gov cannot ensure scientific accuracy”).

Badanie DB2116134 jest jedynym odnalezionym dla porównania UMEC/VI vs wGKS/LABA. W opinii analityków Agencji badanie to, zgodnie z przyjętymi przez wnioskodawcę kryteriami selekcji, nie powinno być włączone do przeglądu systematycznego. Biorąc jednak pod uwagę ograniczoną ilość dostępnych dowodów dla takiego porównania przedstawienie jego wyników, choćby w ramach dodatkowej analizy skuteczności, wydaje się uzasadnione.

4. Uwagi do kryterium selekcji dot. dawki FP/SAL

W ramach kryteriów selekcji dot. komparatorów wnioskodawca uwzględnił dawkowanie FP/SAL w formie wartości 1000/100 µg/dobę (co odpowiada dawce 500/50 µg dwa razy na dobę).

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych zawierających FP/SAL (Asaris, Salmex, Seretide, Seretide Dysk) wskazanie do stosowania w leczeniu POChP dotyczy produktów w dawce 500/50 µg¹. Analiza wykazu leków refundowanych wskazuje jednak, iż wszystkie produkty (niezależnie od dawki) refundowane są we wskazaniach: „Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli”. Dane z komunikatów DGL nie precyzują jak duża jest wielkość refundacji (opakowania, LDD) w

¹ np. „Asaris/Salmex w dawce: 500 µg + 50 µg, jest wskazany w objawowym leczeniu pacjentów z POChP z FEV1 <60% wartości należnej (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których utrzymują się istotne objawy choroby pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela”

poszczególnych wskazaniach, jednakże wielkość refundacji we wszystkich refundowanych wskazaniach wskazuje na istotny udział w refundacji (LDD) produktów w dawkach 250/50 µg.

5. Uwagi do innych kryteriów selekcji (czas leczenia, liczebność badania)

Zgodnie z wytycznymi EMA czas trwania badania będzie zależał od wybranych punktów końcowych. Wpływ na parametry funkcji płuc oraz objawy choroby może zostać wykazany w okresie 12 do 24 tygodni; wykazanie wpływu na zmniejszenie częstości zaostrzeń wymaga dłuższych badań, min. 1 rok. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenie badań do trwających min. 12 tygodni można uznać za uzasadnione.

Ograniczenie dotyczące liczebności populacji w badaniu (100 lub więcej pacjentów w badaniu) jest w opinii analityków Agencji niezasadne. Docelową liczebność pacjentów w badaniu określa się zwykle na podstawie hipotezy badania (w tym spodziewanej wielkości efektu klinicznego, poziomu istotności statystycznej oraz liczby grup w badaniu). Ograniczenie wskazane przez wnioskodawcę nie zostało w żaden sposób uzasadnione, jednakże pomimo tego w wyszukiwaniu kontrolnym analitycy Agencji nie odnaleźli badań, które mogłyby zostać pominięte przez wnioskodawcę z powodu tego kryterium. Wobec powyższego należy uznać, iż powyższe ograniczenie nie ma wpływu na wiarygodność analiz wnioskodawcy.

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 3 badania kliniczne z randomizacją (Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a, Decramer 2014b), w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym, zawierającym umeclidyniowy bromek i wilanterol (UMEC/VI) w dawce 55/22 µg raz dziennie z tiotropium w dawce 18 µg raz dziennie oraz nieopublikowane badanie DB2116134, w którym wnioskowaną technologię porównywano z produktem złożonym zawierającym w jednym inhalatorze propionian flutykazonu i salmeterol (FP/SAL) w dawce 500/50 µg podawanym dwa razy dziennie.

Dodatkowo, do analizy wnioskodawca włączył cztery badania RCT porównujące UMEC/VI (55/22) względem PLC (DB2114634, Donohue 2013, Maltais 2014a, Maltais 2014b). Przy czym dwa z nich, Maltais 2014a, Maltais 2014b, zostały ukierunkowane na ocenę zmiany czasu wytrzymałości sprawnościowej (exercise endurance time; EET) po 3 godz. od inhalacji leku i opisane zostały przez wnioskodawcę w dodatkowej analizie skuteczności. Ze względu na odmienny cel badania (Maltais 2014a, Maltais 2014b) oraz niezgodny komparator, jakim jest PLC, wymienione publikacje zostały pominięte w niniejszej AWA.

Ponadto w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, wnioskodawca wykorzystał 7 badań porównujących wskazane komparatory z wspólną grupą referencyjną, tj. TIO lub PLC. Wśród nich znalazły się:

- INDA/GLY (85/43) vs PLC (badanie ENLIGHTEN);
- INDA/GLY (85/43) vs TIO (10) vs PLC (badanie SHINE);
- INDA/GLY (85/43) vs TIO + FORM (10 + 24) (badanie QUANTIFY);
- TIO + INDA (10 + 120) vs TIO (10) (badania INTRUST-1, INTRUST-2);
- TIO + FORM (10 + 24) vs TIO (10) (badanie Tashkin 2009);
- TIO + FORM (10 + 20) vs TIO (10) vs PLC (badanie Vogelmeier 2008).

W AK wnioskodawcy w rozdziale „Analiza efektywności rzeczywistej” przedstawiono dodatkowo wyniki badania Toy 2011, którego celem była ocena stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich w zależności od przyjętego schematu dawkowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, a także wyniki 5 badań dotyczących oceny inhalatora Ellipta przez pacjentów z PChP lub astmą. Natomiast w „Poszerzonej analizie bezpieczeństwa” przedstawiono wyniki dla badań Donohue 2014 oraz DB2115362, w których oceniano bezpieczeństwo terapii UMEC/VI w dawce 110/22 µg/dobę. W niniejszej AWA pominięto wyniki tych badań ze względu na niezgodność dawki z wnioskowaną technologią.

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – porównania bezpośrednie

| ID badania | Metodyka / interwencje: | Populacja | Punkty końcowe | | | | | | | | | | | |
|---|--|----------------|-----------------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|---|---|-----------|-----|-----|--|---|
| <p>Decramer 2014a, Decramer 2014b</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p> | <p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe badania RCT, podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania (raz dziennie) złożonego preparatu UMEC/VI w porównaniu z TIO.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Interwencja</th> <th colspan="2">Liczba włączonych pacjentów</th> </tr> <tr> <th>Decramer 2014a</th> <th>Decramer 2014b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UMEC/VI 62,5/25 µg</td> <td>212</td> <td>217</td> </tr> <tr> <td>TIO 18 µg</td> <td>208</td> <td>215</td> </tr> </tbody> </table> <p>W badaniach testowano hipotezę superiority.</p> <p>W fazie run-in i w trakcie leczenia pacjenci mogli stosować salbutamol jako leczenie ratunkowe (wstrzymane na przynajmniej 4h przed testami spirometrycznymi).</p> <p>W trakcie leczenia dozwolone było stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w stałej dawce (FP ≤ 1000 µg/dobę lub odpowiedn k).</p> | Interwencja | Liczba włączonych pacjentów | | Decramer 2014a | Decramer 2014b | UMEC/VI 62,5/25 µg | 212 | 217 | TIO 18 µg | 208 | 215 | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat, pacjenci ambulatoryjni którzy podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu; zdiagnozowana POChP [umiarkowana do bardzo ciężkiej postaci POChP (zgodnie z definicją ATS-ERS)], palacze lub byli palacze ≥10 paczolat, pacjenci z FEV1/FVC<0,70 i FEV1≤70% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamol), duszność w skali mMRC ≥2 <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> patrz: Aneks do AK wnioskodawcy rozdz. 3.</p> | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wartość FEV1 mierzona przy niskim stężeniu leku (t-FEV1), 23-24 h po podaniu leku (w 169 dniu); <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnia ważona wm-FEV1 (0-6 h) (0-6 h po podaniu leku) (w 168 dniu); <p><u>Pozostałe, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> t-FEV1 oraz wm- FEV1 (0-6 h), (ocena w innych punktach czasowych niż w/w), t-FVC (w 169 dniu), wzrost t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych (w 169 dniu), duszność w skali TDI, SOBDA, kontrola POChP w skali CAT, jakość życia w skali SGRQ, EQ-5D, zaostrzenia POChP, preferencje pacjenta dotyczące inhalatorów, użycie terapii ratunkowej, profil bezpieczeństwa. |
| Interwencja | Liczba włączonych pacjentów | | | | | | | | | | | | | |
| | Decramer 2014a | Decramer 2014b | | | | | | | | | | | | |
| UMEC/VI 62,5/25 µg | 212 | 217 | | | | | | | | | | | | |
| TIO 18 µg | 208 | 215 | | | | | | | | | | | | |
| <p>Maleki-Yazdi 2014 (ZEP117115)</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p> | <p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe badanie RCT, podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania (raz dziennie) złożonego preparatu UMEC/VI w porównaniu z TIO.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Włączeni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UMEC/VI 62,5/25 µg</td> <td>454</td> </tr> <tr> <td>TIO 18 µg</td> <td>451</td> </tr> </tbody> </table> <p>W badaniu testowano hipotezę superiority.</p> <p>W trakcie leczenia pacjenci mogli stosować leki rozszerzające oskrzela (albuterol/salbutamol) jako leczenie ratunkowe (wstrzymane na przynajmniej 4h przed testami spirometrycznymi).</p> <p>W trakcie leczenia dozwolone było stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w stałej dawce (FP ≤ 1000 µg/dobę lub odpowiedn k)</p> | Interwencja | Włączeni | UMEC/VI 62,5/25 µg | 454 | TIO 18 µg | 451 | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat, pacjenci ambulatoryjni, którzy podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu; zdiagnozowana POChP [umiarkowana do bardzo ciężkiej postaci POChP (zgodnie z definicją ATS-ERS)], palacze lub byli palacze ≥10 paczolat, pacjenci z FEV1/FVC<0,70 i FEV1≤70% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamol), duszność w skali mMRC ≥2 <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> patrz: Aneks do AK wnioskodawcy rozdz. 3.</p> | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wartość FEV1 mierzona przy niskim stężeniu leku (t-FEV1), 23-24 h po podaniu leku (w 169 dniu); <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnia ważona wm-FEV1 (0-6 h) (0-6 h po podaniu leku) (w 168 dniu); <p><u>Pozostałe, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> t-FEV1 oraz wm- FEV1 (0-6 h), (ocena w innych punktach czasowych niż w/w), t-FVC (w 169 dniu), wzrost t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych (w 169 dniu), jakość życia w skali SGRQ, zaostrzenia POChP, preferencje pacjenta dotyczące inhalatorów, użycie terapii ratunkowej, profil bezpieczeństwa. | | | | | |
| Interwencja | Włączeni | | | | | | | | | | | | | |
| UMEC/VI 62,5/25 µg | 454 | | | | | | | | | | | | | |
| TIO 18 µg | 451 | | | | | | | | | | | | | |

| ID badania | Metodyka / interwencje: | Populacja | Punkty końcowe | | | | | | |
|--|---|-------------|----------------|--------------------|-----|------------------|-----|--|--|
| <p>DB2116134</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p> | <p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe badanie RCT, podwójnie zaślepienie, prowadzone w grupach równoległych mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa UMEC/VI (stosowanego 1xdziennie) w porównaniu z FP/SAL (stosowanego 2xdziennie).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg.</p> <table border="1" data-bbox="392 507 772 592"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Włączeni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UMEC/VI 62,5/25 µg</td> <td>358</td> </tr> <tr> <td>FP/SAL 500/50 µg</td> <td>358</td> </tr> </tbody> </table> <p>W badaniu testowano hipotezę superiority. Pacjenci mogli stosować salbutamol jako leczenie ratunkowe.</p> | Interwencja | Włączeni | UMEC/VI 62,5/25 µg | 358 | FP/SAL 500/50 µg | 358 | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 40 lat, ▪ pacjenci ambulatoryjni, którzy podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu; ▪ zdiagnozowana POChP [umiarkowana do bardzo ciężkiej postaci POChP (zgodnie z definicją ATS-ERS) z rzadko występującymi zaostrzeniami choroby]], ▪ palacze lub byli palacze ≥ 10 paczolat, ▪ pacjenci z FEV1/FVC $< 0,70$ przed i po podaniu salbutamolu, FEV1 $\leq 70\%$ wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (salbutamol), ▪ duszność w skali mMRC ≥ 2 <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> patrz: Aneks do AK wnioskodawcy rozdz. 3.</p> | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana średniej ważonej FEV1 (0-24 h) (0-24 h po podaniu leku) (w 84 dniu) <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana wartości t-FEV1 (w 85 dniu) <p><u>Pozostałe*, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wzrost t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych (w 85 dniu), ▪ duszność w skali TDI, ▪ kontrola POChP w skali CAT, ▪ jakość życia w skali SGRQ, EQ-5D, ▪ zaostrzenia POChP, ▪ użycie terapii ratunkowej, ▪ profil bezpieczeństwa. |
| Interwencja | Włączeni | | | | | | | | |
| UMEC/VI 62,5/25 µg | 358 | | | | | | | | |
| FP/SAL 500/50 µg | 358 | | | | | | | | |

* pozostałe punkty końcowe zostały przedstawione w oparciu o dane z abstraktu konferencyjnego

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania na podstawie których przeprowadzono porównania bezpośrednie (Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a, Decramer 2014b, DB2116134) były wielośrodowymi próbami klinicznymi z randomizacją. Wszystkie badania zostały opisane jako próby podwójnie zaślepienie. Należy jednak zauważyć, iż pomimo opisanego badań jako podwójnie zamaskowanych w badaniach tych zastosowano różne kapsułki TIO i PLC (kapsułki TIO miały oznaczenia handlowe). Wobec powyższego w badaniach istniało ryzyko odślepienia (co zostało wskazane przez wnioskodawcę w ocenie jakości badań jako: „brak zaślepienia w ramieniu TIO”). W wymienionych publikacjach przedstawiono opis utraty pacjentów z badania, wraz z przyczyną zakończenia przez nich terapii. We wszystkich badaniach hipotezą badawczą było wykazanie przewagi (superiority) leczenia kombinacją leków umeclidiniowy bromek + wilanterol nad wybranymi komparatorami. W metodyce prób klinicznych Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a, Decramer 2014b opisano sposób randomizacji, jedynie w informacjach na temat badania DB2116134 nie została przedstawiona metoda randomizacji pacjentów do grup. Sposób randomizacji (w badaniach dla których wskazano), w opinii analityków Agencji jest właściwy. Ocena jakości badań wskazana przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji, przy czym ryzyko błędu systematycznego wynikającego z możliwej utraty zaślepienia jest w opinii analityków trudne do oszacowania (może być mniejsze niż wynika to z oceny wnioskodawcy).

Włączone do przeglądu systematycznego badania są próbami wielośrodowymi, międzynarodowymi. Badanie DB2116134 było prowadzone w ośrodkach europejskich w tym w Polsce. Pozostałe badania (Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a, Decramer 2014b) były prowadzone w ośrodkach na całym świecie przy czym badanie Decramer 2014a także w Polsce. Charakterystyka pacjentów w w/w badaniach jest zbliżona do charakterystyki pacjentów w Polsce opisanej w badaniu Boros 2012 w zakresie wieku, odsetka mężczyzn, odsetka obecnych palaczy i użycia wziewnych glikokortykosteroidów.

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

- „W większości badań główny nacisk kładziono na ocenę wpływu leczenia na zastępczy punkt końcowy (surogat), tj. parametr t-FEV1, opisujący czynność płuc jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Niemniej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej surogat ten stanowi podstawowy miernik aktywności leczenia oraz jest powszechnie uznanym czynnikiem predykcyjnym dla istotnych klinicznie punktów końcowych.
- Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania dla UMEC/VI to próby kliniczne o stosunkowo krótkim horyzoncie czasowym (niewystarczającym do oceny np. zaostrzeń choroby – jedynie w 3 z 6 badań dla UMEC/VI dokonano oceny tego rodzaju zdarzeń), dlatego też sformułowane na ich podstawie wnioski mogą być mniej wiarygodne niż te uzyskane na podstawie badań długookresowych ukierunkowanych na ocenę tego typu zdarzeń.”

Uwagi analityków Agencji

1. Ocena skuteczności w badaniach

Odnosnie wskazanego przez wnioskodawcę ograniczenia dot. oparcia oceny skuteczności leczenia na zastępczym punkcie końcowym (t-FEV1), należy podkreślić, iż swoje stanowisko w powyższej kwestii przedstawiła również EMA w 2012 r. Zgodnie z wytycznymi EMA pomiar parametrów czynności płuc jest uważany za niewystarczający do oceny efektu terapeutycznego. W przypadku wybrania takiego parametru jako pierwszorzędowego punktu końcowego (zwykle FEV1) należy przedstawić dodatkowe dowody skuteczności w postaci dodatkowego pierwszorzędowego punktu końcowego. W POChP w stopniu umiarkowanym/ciężkim mogą to być np. liczba zaostrzeń i/lub objawów (np. duszność wysiłkowa), lub jakość życia (np. SGRQ) i/lub ocena wydolności wysiłkowej. Skuteczność powinna być wykazana przekonująco dla obydwu pierwszorzędowych punktów końcowych a poprawa w tych punktach końcowych musi być istotna statystycznie i klinicznie.

2. Czas trwania badań

Należy zauważyć, iż żadne z badań dla UMEC/VI włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie trwało dłużej niż 24 tygodnie. Powyższe wynikało również z celu badań, ponieważ badania te zaprojektowane były w celu wykazania wpływu na parametry czynnościowe płuc. W przeciwieństwie do UMEC/VI dla innego preparatu skojarzonego INDA/GLY dostępne są badania przeprowadzone w dłuższym okresie czasowym (do 64 tyg.) ukierunkowane również na wykazanie wpływu na częstość występowania zaostrzeń (np. badanie SPARK).

3. Badanie DB2116134

Badanie DB2116134 nie zostało jeszcze opublikowane, a jego wyniki pochodzą ze stron clinicaltrials.gov, gsk-clinicalstudyregister.com oraz z plakatu konferencyjnego. Informacje na stronach internetowych wskazują na ocenę dwóch punktów końcowych dotyczących skuteczności, podczas gdy wyniki przedstawione na posterze konferencyjnym uwzględniają również wyniki innych punktów końcowych. Wydaje się, iż zasadne byłoby, podobnie jak dla badania Maleki-Yazdi, przedłożenie z dokumentacją refundacyjną raportu z badania klinicznego, o ile taki istnieje (zgodnie z informacjami ze strony clinicaltrials.gov badanie zostało zakończone, przy czym ostatnia aktualizacja informacji na stronie jest datowana na 01.05.2014 r.). Przedstawione w analizach wyniki dla w/w badania, ze względu na źródło pochodzenia, cechują się ograniczoną wiarygodnością.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W części dotyczącej skuteczności klinicznej wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników dla poszczególnych punktów końcowych. Podejście to wynikało ze zbliżonej charakterystyki populacji badań Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a, Decramer 2014b oraz wspólnych punktów końcowych.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie UMEC/VI vs. LAMA + LABA metodą MTC (ang. Mixed Treatment Comparison).

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Brak badań bezpośrednio porównujących UMEC/VI z opcjami terapeutycznymi z grupy LABA + LAMA (INDA/GLY, TIO+FORM, TIO+SAL, TIO+INDA) w populacji docelowej pacjentów z POChP i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. Wnioskowanie w oparciu o wyniki porównania pośredniego może być obciążone niepewnością wynikającą z ograniczeń samej metody, niemniej należy mieć na uwadze fakt, że w obliczeniach statystycznych uwzględniano badania homogenne pod względem charakterystyki wyjściowej populacji, metodyki, interwencji i in. aspektów, a wyniki pozostałych prac przedstawiano w formie tabelarycznej i/lub uwzględniono w analizie wrażliwości.
- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy UMEC/VI (55/22) a TIO+SAL ze względu na nieprecyzyjny sposób raportowania danych w badaniach dla TIO+SAL.
- W trakcie ekstrakcji danych z badań zidentyfikowano rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji źródłowej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako nadrzędne traktowano dane z publikacji głównej i/lub dane raportowane z największą precyzją.
- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie do precyzji wyniku.
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników uzyskanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.”

Uwagi analityków Agencji

1. Wybór modelu statystycznego dla metaanaliz

Wnioskodawca opisuje kumulację wyników następująco: „Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono homogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. (...) W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie zbieżności wyników pochodzących z poszczególnych badań klinicznych. (...) W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (random effect model) oraz poszukiwano przyczyn różnorodności. W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (fixed effect model).”

W opinii analityków Agencji podejście polegające na wyborze metody kumulacji po analizie wyników wydaje się niewłaściwe. Wybór modelu powinien być dokonany na podstawie oceny homogeniczności klinicznej i metodologicznej badań. Wnioskodawca włączając na tej podstawie badania do analizy powinien wybrać model efektów stałych. Wybór modelu efektów losowych byłby w opinii analityków Agencji uzasadniony pod warunkiem oceny efektu, dla którego istnieją przesłanki, że może różnić się pomiędzy badaniami. Analiza heterogeniczności badań Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a oraz Decramer 2014b wskazuje jednak na wysoką homogeniczność kliniczną i metodologiczną.

Nie jest również znana metodyka „poszukiwania przyczyn różnorodności” przez wnioskodawcę. Przykładowo dla punktu końcowego zaostrzenia w trakcie leczenia (24 tyg.) wnioskodawca wskazał, iż „potencjalnym źródłem heterogeniczności jest badanie Decramer 2014b”, kiedy wyniki wskazują, iż najbardziej od pozostałych odbiega badanie Maleki-Yazdi 2014 (stąd też brak poprawy heterogeniczności po usunięciu badania Decramer 2014b w analizie wrażliwości). Z kolei dla punktu końcowego infekcje dróg moczowych (24 tyg.) wnioskodawca wskazał, iż „potencjalnym źródłem heterogeniczności jest badanie INHANCE”, podczas gdy badanie to nie było uwzględnione w metaanalizie.

W związku z powyższymi uwagami, w AWA wyniki metaanaliz badań Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a oraz Decramer 2014b zostaną przedstawione przy zastosowaniu modelu efektów stałych.

2. Brak agregacji wyników HR

Wnioskodawca nie podjął próby agregacji wyników przedstawionych w postaci ilorazu hazardów (HR). Należy tu jednak podkreślić, iż we wszystkich badaniach dla porównania UMEC/VI vs TIO wartości HR były podawane z małą dokładnością (do jednego miejsca po przecinku). Analiza przeprowadzona przez analityków Agencji wskazuje, iż wyniki te są zgodne z wynikami metaanalizy odsetka pacjentów u których wystąpiło zaostrzenie przedstawionymi przez wnioskodawcę.

3. Dokładność i źródła danych

Niewielka dokładność raportowanych wyników (np. wyniki HR, TDI podane z dokładnością do jednego miejsca po przecinku dla badań Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a oraz Decramer 2014b) może wpływać na wiarygodność wyników uzyskiwanych w trakcie agregacji, przy czym w opinii analityków różnice te nie będą miały wpływu na poprawność wnioskowania jakościowego.

Część danych wykorzystywanych przez wnioskodawcę do przeprowadzenia obliczeń nie była dostępna w publikacji pełnotekstowej z badania. W związku z powyższym wnioskodawca posiłkował się danymi odnalezionymi w innych źródłach, tj. strony internetowe (clinicaltrials.gov, gsk-clinicalstudyregister.com), raporty z badań klinicznych, ryciny w publikacjach. Jakość takich danych może wpływać na ostateczne wyniki przedstawione w analizach wnioskodawcy.

Dodatkowo zidentyfikowano nieprawidłowe wartości oszacowań dla danych jednostkowych w metaanalizach (np. wartości SD dla t-FEV₁), przy czym wartości końcowe metaanalizy były już poprawne, w związku z czym powyższe nie ma, w ocenie analityków Agencji, wpływu na wnioskowanie z wyników analiz wnioskodawcy.

4. Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie UMEC/VI vs. LAMA + LABA zostało przeprowadzone metodą MTC (ang. Mixed Treatment Comparison). Kod zastosowany w modelach jest prawidłowy. Ekstrakcja danych została opisana wcześniej (patrz punkt Dokładność i źródła danych).

Ze względu na brak danych wnioskodawca nie mógł oszacować efektów dla wszystkich założonych porównań (w szczególności brak porównania z TIO + SAL). Dodatkowo ze względu na różne czasy trwania badań i dostępność danych wyniki obejmują okres do 24 tygodnia (wyniki przedstawiono dla 12 i 24 tyg.).

Wyszukiwanie badań klinicznych zostało przeprowadzone według strategii mającej na celu odnalezienie badań dla interwencji (UMEC/VI) i komparatorów złożonych (IND/GLY, TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND), natomiast sieć przedstawiona przez wnioskodawcę zawiera również porównania dla których nie wyszukiwano badań klinicznych, a wyniki pochodzą tylko z odnalezionych prób o liczbie ramion większej niż dwa (np. TIO vs PLC). Dodatkowo wnioskodawca nie uwzględnił połączeń dla których istniały dane kliniczne (np. FP/SAL vs IND/GLY – badanie ILLUMINATE). Biorąc pod uwagę powyższe, wyniki uzyskane w analizach wnioskodawcy nie odzwierciedlają w pełni dostępnego zakresu dowodów.

Jak wskazano przy ocenie kryteriów włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, wydaje się, iż niesłusznie mógł zostać pominięty komparator jakim jest FP/SAL w dawce mniejszej niż wskazana przez wnioskodawcę (np. 250/50 µg), gdyż zgodnie z wykazem leków refundowanych wszystkie produkty FP/SAL (niezależnie od dawki) refundowane są we wskazaniach: „Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli”. Niepewne jest jednak jak duży jest udział preparatów w dawce 250/50 µg w refundacji w POChP (dane z komunikatów DGL nie precyzują jak duża jest wielkość refundacji w poszczególnych wskazaniach).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych i okresów obserwacji. Wyniki dla pozostałych znajdują się w analizach wnioskodawcy. Zakres przedstawionych w AWA wyników obejmuje: parametry czynności płuc, ocenę jakości życia, kontrolę objawów choroby.

Charakterystyka wybranych punktów końcowych:

- FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa mierząca funkcje płuc (mierzona w litrach / mililitrach, za klinicznie istotną przyjmuje się różnicę ≥ 100 mL); trough FEV1 – wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką)
- FVC – natężona pojemność życiowa; trough FVC – wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką)
- 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 ≥ 4 pkt);
- EQ-5D – skala oceny jakości życia. Oceniane kategorie: poruszanie, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/przygnębienie. Każda kategoria oceniana jest w skali 1–3 (od 1 – brak problemu do 3 – duży problem).
- TDI – skala Transition Dyspnea Index mierząca nasilenie duszności (ocena w 3 kategoriach: pogorszenie sprawności, rodzaj czynności oraz intensywność wysiłku; kategorie oceniane w skali od –3 [znaczące pogorszenie] do +3 pkt [znacząca poprawa]; za klinicznie istotną uznaje się zmianę o ≥ 1 pkt).

3.3.2.1. Porównania bezpośrednie

UMEC/VI vs. TIO

- Poprawa czynności płuc

Tabela 10. Porównanie UMEC/VI vs TIO w odniesieniu do czynności płuc

| Badanie | Okres obserwacji [tyg.] | Liczba pacjentów | | Średnia (SD) | | MD (95% CI) |
|--------------------------|-------------------------|------------------|-----|--------------|--------------|--------------------|
| | | UMEC/VI | TIO | UMEC/VI | TIO | |
| trough FEV1 | | | | | | |
| Decramer 2014a | 24 | 177 | 173 | 0,211 (0,24) | 0,121 (0,25) | 0,09 (0,04; 0,14) |
| Decramer 2014b | | 161 | 175 | 0,208 (0,23) | 0,149 (0,24) | 0,06 (0,01; 0,11) |
| Maleki-Yazdi 2014 | | 400 | 388 | 0,205 (0,23) | 0,093 (0,23) | 0,11 (0,08; 0,14) |
| Metaanaliza | 24 | 738 | 734 | - | - | 0,10 (0,07; 0,12) |
| trough FVC | | | | | | |
| Decramer 2014a | 24 | 207 | 203 | 0,264 (0,46) | 0,196 (0,46) | 0,07 (-0,02; 0,16) |
| Decramer 2014b | | 217 | 215 | 0,291 (0,43) | 0,193 (0,41) | 0,10 (0,02; 0,18) |
| Maleki-Yazdi 2014 | | 400 | 388 | 0,244 (0,36) | 0,120 (0,36) | 0,12 (0,07; 0,17) |
| Metaanaliza | 24 | 824 | 806 | - | - | 0,11 (0,07; 0,15) |

Wyniki badań w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie: trough FEV1 oraz trough FVC wskazują na poprawę zarówno w grupie UMEC/VI, jak i w grupie TIO. Wyniki metaanalizy wskazują na istotną statystycznie przewagę UMEC/VI nad TIO w zakresie obu powyższych punktów końcowych (dla trough FEV1 MD = 0,10 (95%CI: 0,07; 0,12); dla trough FVC MD = 0,11 (95%CI: 0,07; 0,15)).

Tabela 11. Porównanie UMEC/VI vs TIO w odniesieniu do czynności płuc

| Badanie | Okres obserwacji [tyg.] | UMEC/VI n/N (%) | TIO n/N (%) | OR (95% CI) | RR (95% CI) |
|---|-------------------------|-----------------|--------------|-------------------|-------------------|
| Poprawa trough FEV1 \geq 100 ml | | | | | |
| Decramer 2014a | 24 | 121/207 (58) | 83/201 (41) | 2,00 (1,35; 2,97) | 1,42 (1,16; 1,73) |
| Decramer 2014b | | 116/212 (55) | 98/213 (46) | 1,42 (0,97; 2,08) | 1,19 (0,98; 1,44) |
| Maleki-Yazdi 2014 | | 275/453 (61) | 192/449 (43) | 2,07 (1,59; 2,70) | 1,42 (1,25; 1,62) |
| Metaanaliza | 24 | 512/872 (59) | 373/863 (43) | 1,87 (1,54; 2,26) | 1,36 (1,24; 1,49) |

Wyniki metaanalizy wskazują, iż odsetek pacjentów doświadczających wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego (wzrost wartości FEV1 o \geq 100 ml po podaniu leku) po 24 tygodniach terapii był istotnie statystycznie wyższy w grupie UMEC/VI niż w grupie TIO.

- Jakość życia

Tabela 16. Porównanie UMEC/VI vs TIO w odniesieniu do jakości życia

| Badanie | Okres obserwacji [tyg.] | Liczba pacjentów | | Średnia (SD) | | MD (95% CI) |
|------------------------------------|-------------------------|------------------|-----|---------------|---------------|----------------------|
| | | UMEC/VI | TIO | UMEC/VI | TIO | |
| Jakość życia wg SGRQ | | | | | | |
| Decramer 2014a | 24 | 207 | 203 | -6,87 (14,67) | -7,62 (14,96) | 0,75 (-2,12; 3,62) |
| Decramer 2014b | | 217 | 215 | -9,95 (14,44) | -9,78 (13,93) | -0,17 (-2,85; 2,51) |
| Maleki-Yazdi 2014 | | 388 | 374 | -7,27 (10,60) | -5,17 (10,60) | -2,10 (-3,61; -0,59) |
| Metaanaliza | 24 | 812 | 792 | - | - | -1,22 (-2,42; -0,03) |
| Jakość życia w skali EQ-5D* | | | | | | |
| Decramer 2014a | 24 | 173 | 166 | 0,07 (0,20) | 0,04 (0,22) | 0,03 (-0,01; 0,07) |
| Decramer 2014b | | 163 | 172 | 0,08 (0,22) | 0,08 (0,22) | 0,00 (-0,04; 0,04) |
| Metaanaliza | 24 | 336 | 338 | - | - | 0,02 (-0,01; 0,04) |

Wyniki badania Maleki-Yazdi 2014 wykazały istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji w zakresie poprawy jakości życia mierzonej w skali SGRQ, natomiast w badaniach Decramer 2014a oraz b wyniki te nie były istotne statystycznie. Wyniki metaanalizy oceniające jakość życia mierzoną w skali SGRQ wykazały znamienność statystyczną, wskazując na przewagę terapii UMEC/VI nad TIO. Różnice w jakości życia w skali EQ-5D nie były istotne statystycznie.

Tabela 12. Porównanie UMEC/VI vs TIO w odniesieniu do jakości życia

| Badanie | Okres obserwacji [tyg.] | UMEC/VI n/N (%) | TIO n/N (%) | OR (95% CI) | RR (95% CI) |
|--|-------------------------|-----------------|--------------|-------------------|-------------------|
| Poprawa o \geq 4 punkty w skali SGRQ | | | | | |
| Decramer 2014a | 24 | 94/193 (49) | 92/178 (52) | 0,89 (0,59; 1,33) | 0,94 (0,77; 1,15) |
| Decramer 2014b | | 103/190 (54) | 104/190 (55) | 0,98 (0,65; 1,47) | 0,99 (0,82; 1,19) |
| Maleki-Yazdi 2014 | | 237/445 (53) | 196/430 (46) | 1,36 (1,04; 1,77) | 1,17 (1,02; 1,34) |
| Metaanaliza | 24 | 434/828 (52) | 392/796 (49) | 1,14 (0,94; 1,38) | 1,07 (0,97; 1,18) |

Wyniki badania Maleki-Yazdi 2014 wskazują, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa jakości życia definiowana jako zmiana wartości w skali SGRQ o \geq 4pkt, był istotnie statystycznie wyższy w grupie ocenianej interwencji niż w grupie TIO. Wyniki metaanalizy nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami.

- Kontrola objawów choroby

Tabela 13. Porównanie UMEC/VI vs TIO w zakresie kontroli objawów choroby

| Badanie | Okres obserwacji [tyg.] | Liczba pacjentów | | Średnia (SD) | | MD (95% CI) |
|--|-------------------------|------------------|-----|--------------|-------------|----------------------|
| | | UMEC/VI | TIO | UMEC/VI | TIO | |
| Ocena nasilenia duszności w skali TDI | | | | | | |
| Decramer 2014a | 24 | 207 | 203 | 2,3 (2,88) | 2,4 (2,85) | -0,10 (-0,65; 0,45) |
| Decramer 2014b | | 217 | 215 | 2,3 (4,42) | 2,1 (2,93) | 0,20 (-0,51; 0,91) |
| Metaanaliza | 24 | 424 | 418 | - | - | 0,01 (-0,42; 0,45) |
| Stosowanie leków ratunkowych | | | | | | |
| Decramer 2014a | 24 | 207 | 203 | -2,0 (2,88) | -1,4 (2,85) | -0,60 (-1,15; -0,05) |
| Decramer 2014b | | 217 | 215 | -2,7 (2,95) | -2,1 (2,93) | -0,60 (-1,15; -0,05) |
| Maleki-Yazdi 2014 | | 415 | 401 | -1,3 (1,83) | -0,8 (1,80) | -0,50 (-0,75; -0,25) |
| Metaanaliza | 24 | 839 | 819 | - | - | -0,53 (-0,74; -0,32) |

Wyniki z powyższej tabeli wskazują, iż po 24 tygodniach terapii nastąpiło zmniejszenie częstości stosowania leków ratunkowych w obu analizowanych grupach. Metaanaliza w zakresie tego punktu końcowego wskazała na istotną statystycznie przewagę terapii UMEC/VI nad TIO. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie duszności mierzonej skalą TDI.

Tabela 14. Porównanie UMEC/VI vs TIO w zakresie kontroli objawów choroby

| Badanie | Okres obserwacji [tyg.] | UMEC/VI | TIO | OR (95% CI) | RR (95% CI) |
|--|-------------------------|--------------|--------------|--------------------|-------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | |
| Poprawa o ≥ 1 pkt w skali TDI | | | | | |
| Decramer 2014a | 24 | 110/200 (55) | 112/187 (60) | 0,82 (0,55; 1,23) | 0,92 (0,77; 1,09) |
| Decramer 2014b | | 111/195 (57) | 98/192 (51) | 1,27 (0,85; 1,89) | 1,12 (0,93; 1,34) |
| Metaanaliza | 24 | 221/395 (56) | 210/379 (55) | 1,02 (0,77; 1,35) | 1,01 (0,89; 1,14) |
| Zaostrzenia POChP w trakcie leczenia | | | | | |
| Decramer 2014a | 24 | 14/207 (7) | 11/203 (5) | 1,27 (0,56; 2,86) | 1,25 (0,58; 2,68) |
| Decramer 2014b | | 26/217 (12) | 14/215 (7) | 1,95 (0,99; 3,85) | 1,84 (0,99; 3,43) |
| Maleki-Yazdi 2014 | | 16/454 (4) | 29/451 (6) | 0,53 (0,28; 0,99) | 0,55 (0,30; 0,99) |
| Metaanaliza | 24 | 56/878 (6) | 54/869 (6) | 1,03 (0,70; 1,51)* | 1,03 (0,71; 1,47) |

* wnioskodawca wskazał wynik OR = 1,08 (95%CI: 0,48; 2,43) – model RE

W badaniach Decramer 2014a oraz b różnice pomiędzy grupami w zakresie oceny duszności, mierzonej w skali TDI nie osiągnęły istotności statystycznej. Wyniki metaanalizy dla punktu końcowego zaostrzenia POChP w trakcie leczenia wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wyniki przeprowadzonej przez analityków Agencji metaanalizy wskazują na porównywalne ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami). W przypadku agregacji wartości podanych w badaniach współczynnik wynosi HR = 0,99 (95%CI: 0,67; 1,46).

UMEC/VI vs. FP/SAL

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu DB2116134.

Tabela 15. Badanie DB2116134, wyniki skuteczności

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | Liczba pacjentów | | Średnia (SD) | | MD (95% CI) |
|---------------|-------------------------|------------------|--------|---------------|----------------|---------------------|
| | | UMEC/VI | FP/SAL | UMEC/VI | FP/SAL | |
| trough FEV1* | 12 | 333 | 338 | 0,151 (0,23) | 0,062 (0,23) | 0,09 (0,05; 0,12) |
| TDI | | 358 | 358 | 2,0 (2,65) | 2,1 (2,46) | -0,10 (-0,47; 0,27) |
| SGRQ | | 358 | 358 | -5,10 (11,84) | -5,64* (11,71) | 0,54 (-1,19; 2,27) |
| EQ-5D | | 358 | 358 | 0,03 (bd) | 0,03 (bd) | bd |

* Efekt bronchodilatacyjny (wzrost wartości FEV1 o ≥ 100 ml po podaniu leku) po 12 tyg. uzyskano u 192/333 (58%) w grupie UMEC/VI oraz u 139/338 (41%) w grupie FP/SAL, OR = 1,95 (95%CI: 1,43; 2,65), RR = 1,40 (95%CI: 1,20; 1,64)

Wyniki dla porównywanych grup, tj. UMEC/VI vs FP/SAL w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie t-FEV₁ osiągnęły istotność statystyczną. W przypadku pozostałych punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

3.3.2.2. Porównania pośrednie

Poniżej przedstawione zostało porównanie pośrednie UMEC/VI vs. TIO przeprowadzone przez wnioskodawcę metodą MTC (ang. Mixed Treatment Comparison). Wyniki dla wybranych punktów końcowych w zakresie skuteczności klinicznej dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodni.

Tabela 16. Porównanie pośrednie UMEC/VI vs LABA + LAMA, okres obs. 24 tyg., stat. MD (95% CrI)

| Punkty końcowe | Porównanie UMEC/VI vs | | | |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------|-----------|
| | INDA/GLY | TIO + FORM | TIO + IND | TIO + SAL |
| Poprawa czynności płuc | | | | |
| „trough” FEV1 [litry] | 0,00 (-0,03; 0,04) | 0,09 (-0,05; 0,23) | - | - |
| „trough” FVC [litry] | 0,07 (0,01; 0,13) | - | - | - |
| Jakość życia, objawy choroby | | | | |
| TDI: wynik ogólny [pkt] | -0,26 (-0,80; 0,29) | 0,21 (-0,49; 0,92) | - | - |
| SGRQ: wynik ogólny [pkt] | 0,50 (-1,45; 2,45) | -1,09 (-3,36; 1,19) | - | - |
| Terapia ratunkowa [inh./dobę] | 0,02 (-0,31; 0,36) | - | - | - |

Wyniki analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI a ocenianymi komparatorami w zakresie parametru t-FEV₁, parametrów dotyczących jakości życia oraz kontroli objawów choroby. Stwierdzono natomiast istotną statystycznie przewagę UMEC/VI nad IND/GLY w odniesieniu do zmiany t-FVC.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

3.3.3.1. Porównanie bezpośrednie

UMEC/VI vs. TIO

W badaniach Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a oraz Decramer 2014b odnotowano zbliżone wyniki analizy bezpieczeństwa między grupą UMEC/VI oraz grupą TIO. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 49% pacjentów w grupie UMEC/VI oraz 46% w grupie TIO. W publikacji Decramer 2014a różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść TIO). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 5% osób z obu grup. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 5% osób w

grupie UMEC/VI oraz 4% w grupie TIO, a istotne statystycznie różnice wystąpiły w badaniu Decramer 2014b (na korzyść TIO). Liczba zgonów była niska w obu badanych grupach (<1%). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane ogółem

| Badanie | Okres obserwacji [tyg.] | UMEC/VI | TIO | OR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|-------------------------|--------------|--------------|--------------------|---------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | |
| AEs ogółem w trakcie leczenia | | | | | |
| Maleki-Yazdi 2014 | 24 | 202/454 (44) | 190/451 (42) | 1,10 (0,85; 1,43) | 0,02 (-0,04; 0,09) |
| Decramer 2014a | | 108/212 (51) | 82/208 (39) | 1,60 (1,08; 2,35) | 0,12 (0,02; 0,21) |
| Decramer 2014b | | 127/217 (59) | 126/215 (59) | 1,00 (0,68; 1,46) | 0,00 (-0,09; 0,09) |
| Metaanaliza | 24 | 437/883 (49) | 398/874 (46) | 1,17 (0,97; 1,42) | 0,04 (-0,01; 0,09) |
| AEs ogółem, związane z leczeniem | | | | | |
| Maleki-Yazdi 2014 | 24 | 19/454 (4) | 17/451 (4) | 1,12 (0,57; 2,17) | 0,00 (-0,02; 0,03) |
| Decramer 2014a | | 11/212 (5) | 7/208 (3) | 1,57 (0,60; 4,14) | 0,02 (-0,02; 0,06) |
| Decramer 2014b | | 16/217 (7) | 16/215 (7) | 0,99 (0,48; 2,03) | 0,00 (-0,05; 0,05) |
| Metaanaliza | 24 | 46/883 (5) | 40/874 (5) | 1,15 (0,74; 1,77) | 0,01 (-0,01; 0,03) |
| AEs ogółem, prowadzące do utraty z badania | | | | | |
| Maleki-Yazdi 2014 | 24 | 18/454 (4) | 14/451 (3) | 1,29 (0,63; 2,62) | 0,01 (-0,02; 0,03) |
| Decramer 2014a | | 10/212 (5) | 9/208 (4) | 1,09 (0,44; 2,75) | 0,00 (-0,04; 0,04) |
| Decramer 2014b | | 20/217 (9) | 11/215 (5) | 1,88 (0,88; 4,03) | 0,04 (-0,01; 0,09) |
| Metaanaliza | 24 | 48/883 (5) | 34/874 (4) | 1,42 (0,91; 2,23) | 0,02 (0,00; 0,04) |
| SAEs ogółem w trakcie leczenia | | | | | |
| Maleki-Yazdi 2014 | 24 | 16/454 (4) | 17/451 (4) | 0,93 (0,47; 1,87) | 0,00 (-0,03; 0,02) |
| Decramer 2014a | | 7/212 (3) | 13/208 (6) | 0,51 (0,2; 1,31) | -0,03 (-0,07; 0,01) |
| Decramer 2014b | | 22/217 (10) | 9/215 (4) | 2,58 (1,16; 5,75) | 0,06 (0,01; 0,11) |
| Metaanaliza | 24 | 45/883 (5) | 39/874 (4) | 1,15 (0,74; 1,78)* | 0,01 (-0,01; 0,03) |
| Zgony | | | | | |
| Maleki-Yazdi 2014 | 24 | 2/454 (<1) | 5/451 (1) | 0,39 (0,08; 2,04) | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Decramer 2014a | | 1/212 (<1) | 0/208 (0) | 2,96 (0,12; 73,01) | 0,00 (-0,01; 0,02) |
| Decramer 2014b | | 1/217 (<1) | 2/215 (<1) | 0,49 (0,04; 5,48) | 0,00 (-0,02; 0,01) |
| Metaanaliza | 24 | 4/883 (<1) | 7/874 (1) | 0,59 (0,18; 1,91) | 0,00 (-0,01; 0,00) |

* wnioskodawca wskazał wynik OR = 1,09 (95%CI: 0,45; 2,64) – model RE

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 4\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia. Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych znalazły się bóle głowy, u 9% w grupie UMEC/VI oraz 6% w grupie TIO a także zapalenie nosogardzieli, po 7% w obu grupach. Dla większości wyników nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy grupami UMEC/VI, a TIO. Jedynie ból głowy i infekcje dolnych dróg oddechowych występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa z podziałem na poszczególne zdarzenia niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa, wybrane zdarzenia niepożądane

| Badanie | Okres obserwacji [tyg.] | UMEC/VI | TIO | OR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|-------------------------|-------------|------------|--------------------|---------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | |
| Ból głowy | | | | | |
| Maleki-Yazdi 2014 | 24 | 40/454 (9) | 31/451 (7) | 1,31 (0,80; 2,13) | 0,02 (-0,02; 0,05) |
| Decramer 2014a | | 20/212 (9) | 9/208 (4) | 2,30 (1,02; 5,18) | 0,05 (0,00; 0,10) |
| Decramer 2014b | | 21/217 (10) | 15/215 (7) | 1,43 (0,72; 2,85) | 0,03 (-0,03; 0,08) |
| Metaanaliza | 24 | 81/883 (9) | 55/874 (6) | 1,50 (1,05; 2,14) | 0,03 (0,00; 0,05) |
| Ból pleców | | | | | |
| Maleki-Yazdi 2014 | 24 | 9/454 (2) | 13/451 (3) | 0,68 (0,29; 1,61) | -0,01 (-0,03; 0,01) |
| Decramer 2014a | | 10/212 (5) | 4/208 (2) | 2,52 (0,78; 8,18) | 0,03 (-0,01; 0,06) |
| Decramer 2014b | | 8/217 (4) | 11/215 (5) | 0,71 (0,28; 1,80) | -0,01 (-0,05; 0,02) |
| Metaanaliza | 24 | 27/883 (3) | 28/874 (3) | 0,95 (0,56; 1,63) | 0,00 (-0,02; 0,01) |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | | | | | |
| | 24 | | | | |
| Decramer 2014a | | 8/212 (4) | 8/208 (4) | 0,98 (0,36; 2,66) | 0,00 (-0,04; 0,04) |
| Decramer 2014b | | 6/217 (3) | 14/215 (7) | 0,41 (0,15; 1,08) | -0,04 (-0,08; 0,00) |
| Metaanaliza | 24 | 17/883 (2) | 26/874 (3) | 0,64 (0,34; 1,18) | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| Infekcje dolnych dróg oddechowych | | | | | |
| | 24 | | | | |
| Decramer 2014a | | bd (<3) | bd (<3) | bd | bd |
| Decramer 2014b | | 9/217 (4) | 2/215 (<1) | 4,61 (0,98; 21,58) | 0,03 (0,00; 0,06) |
| Metaanaliza | 24 | 11/671 (2) | 3/666 (<1) | 3,71 (1,03; 13,41) | 0,01 (0,00; 0,02) |
| Zapalenie nosogardzieli | | | | | |
| Maleki-Yazdi 2014 | 24 | 28/454 (6) | 30/451 (7) | 0,92 (0,54; 1,57) | 0,00 (-0,04; 0,03) |
| Decramer 2014a | | 21/212 (10) | 16/208 (8) | 1,32 (0,67; 2,61) | 0,02 (-0,03; 0,08) |
| Decramer 2014b | | 14/217 (6) | 17/215 (8) | 0,80 (0,39; 1,67) | -0,01 (-0,06; 0,03) |
| Metaanaliza | 24 | 63/883 (7) | 63/874 (7) | 0,99 (0,69; 1,42) | 0,00 (-0,02; 0,02) |

W publikacjach Decramer 2014a i Decramer 2014b przedstawiono odsetek pacjentów z ostrym zaostrzeniem POChP o przebiegu ciężkim, który wyniósł 2% w grupie UMEC/VI oraz 1% w grupie TIO.

Tabela 19. Liczba ostrych zaostrzeń POChP o przebiegu ciężkim

| Badanie | Okres obserwacji (tyg.) | UMEC/VI | TIO | OR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|-------------------------|------------|------------|--------------------|--------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | |
| Ostre zaostrzenie POChP o przebiegu ciężkim | | | | | |
| Decramer 2014a | 24 | 4/212 (2) | 2/208 (<1) | 1,98 (0,36; 10,93) | 0,01 (-0,01; 0,03) |
| Decramer 2014b | | 6/217 (3) | 1/215 (<1) | 6,09 (0,73; 50,98) | 0,02 (0,00; 0,05) |
| Metaanaliza | 24 | 10/429 (2) | 3/423 (1) | 3,34 (0,91; 12,20) | 0,02 (0,00; 0,03) |

UMEC/VI vs. FP/SAL

W badaniu DB2116134 odnotowano zbliżony odsetek zdarzeń niepożądanych w grupach UMEC/VI oraz FP/SAL. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 28% pacjentów w grupie UMEC/VI oraz u 29% pacjentów z grupy FP/SAL. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wyniósł odpowiednio 2% i 4%, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania raportowano u 2% pacjentów z grupy badanej i 1% z grupy kontrolnej. Częstość raportowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie przekraczała 2%. W ocenie badaczy żadne z raportowanych SAE nie były związane z zastosowanym leczeniem. Odnotowano 1 przypadek nagłego zgonu z powodów sercowych w grupie UMEC/VI, przy czym w opinii badaczy nie był on związany z otrzymywaną terapią. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Badanie DB2116134, zdarzenia niepożądane ogółem

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | UMEC/VI | FP/SAL | OR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|-------------------------|-------------|--------------|--------------------|---------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | |
| AEs ogółem w trakcie leczenia | 12 | 99/358 (28) | 105/358 (29) | 0,92 (0,67; 1,27) | -0,02 (-0,08; 0,05) |
| AEs ogółem, związane z leczeniem | | 7/358 (2) | 14/358 (4) | 0,49 (0,20; 1,23) | -0,02 (-0,04; 0,01) |
| AEs ogółem, prowadzące do utraty z badania | | 6/358 (2) | 5/358 (1) | 1,20 (0,36; 3,98) | 0,00 (-0,02; 0,02) |
| SAEs ogółem w trakcie leczenia | | 7/358 (2) | 2/358 (<1) | 3,55 (0,73; 17,21) | 0,01 (0,00; 0,03) |
| SAEs ogółem związane z leczeniem | | 0/358 (0) | 0/358 (0) | - | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Zgony | | 1/358 (<1) | 0/358 (0) | 3,01 (0,12; 74,10) | 0,00 (0,00; 0,01) |

W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej raportowane AEs. Różnice między liczbą pacjentów, u których odnotowano wymienione zdarzenia niepożądane były niewielkie. Najczęstszym raportowanym AEs były bóle głowy, występujące u 9% pacjentów z grupy UMEC/VI oraz u 7% z grupy FP/SAL.

Tabela 21. Badanie DB2116134, wybrane zdarzenia niepożądane

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [tyg.] | UMEC/VI | FP/SAL | OR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--------------------------------|-------------------------|------------|------------|--------------------|---------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | |
| Ból głowy | 12 | 33/358 (9) | 25/358 (7) | 1,35 (0,79; 2,32) | 0,02 (-0,02; 0,06) |
| Ból pleców | | 7/358 (2) | 9/358 (3) | 0,77 (0,28; 2,10) | -0,01 (-0,03; 0,02) |
| Zapalenie nosogardzieli | | 10/358 (3) | 11/358 (3) | 0,91 (0,38; 2,16) | 0,00 (-0,03; 0,02) |
| Chrypka | | 2/358 (<1) | 9/358 (3) | 0,21 (0,05; 1,02) | -0,02 (-0,04; 0,00) |
| Ból nadbrzusza | | 7/358 (2) | 4/358 (1) | 1,76 (0,51; 6,08) | 0,01 (-0,01; 0,03) |
| Ból zęba | | 7/358 (2) | 2/358 (<1) | 3,55 (0,73; 17,21) | 0,01 (0,00; 0,03) |
| Skurcz mięśni | | 3/358 (<1) | 6/358 (2) | 0,50 (0,12; 2,00) | -0,01 (-0,02; 0,01) |

3.3.3.2. Porównanie pośrednie

Poniżej przedstawione zostało porównanie pośrednie UMEC/VI vs. TIO przeprowadzone przez wnioskodawcę metodą MTC (ang. Mixed Treatment Comparison). Wyniki dla wybranych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodni.

Tabela 22. Porównanie pośrednie UMEC/VI vs LABA + LAMA, okres obs. 24 tyg., stat. OR (95% CrI)

| Punkty końcowe | Porównanie UMEC/VI vs | | | |
|---|-----------------------|--------------------|------------|-----------|
| | INDA/GLY | TIO + FORM | TIO + INDA | TIO + SAL |
| Zdarzenia niepożądane: ogółem | | | | |
| AE ogółem | 1,40 (0,93; 2,10) | 1,30 (0,81; 2,08) | - | - |
| SAE ogółem | 1,09 (0,31; 3,82) | 1,30 (0,31; 5,41) | - | - |
| Utrata z badania (AE) | 2,21 (1,02; 4,78) | 2,55 (1,16; 5,60) | - | - |
| Zgon | 2,20 (0,22; 21,57) | 2,34 (0,18; 29,61) | - | - |
| Zdarzenia niepożądane: szczegółowe | | | | |
| Zaostrzenia | 1,56 (0,47; 5,10) | 3,10 (0,85; 11,31) | - | - |
| Zapalenie nosogardzieli | 1,53 (0,93; 2,52) | 1,08 (0,61; 1,89) | - | - |
| Kaszel | 0,62 (0,30; 1,27) | 0,79 (0,34; 1,81) | - | - |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | 0,77 (0,36; 1,65) | - | - | - |
| Ból pleców | 1,12 (0,40; 3,12) | 0,66 (0,12; 3,59) | - | - |
| Ból głowy | 1,24 (0,50; 3,08) | - | - | - |
| Duszność | 0,95 (0,14; 6,23) | 0,52 (0,07; 4,16) | - | - |
| Infekcje dróg moczowych | 0,14 (0,02; 0,76) | - | - | - |

Wyniki analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI a ocenianymi komparatorami w zakresie większości przedstawionych punktów końcowych. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania, których istotnie statystycznie częściej doświadczali pacjenci stosujący UMEC/VI niż pacjenci stosujący INDA/GLY i TIO + FORM oraz w przypadku infekcji dróg moczowych, gdzie obserwowano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI nad INDA/GLY.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł analiz oceniających opłacalność stosowania UMEC/VI w rozpatrywanym wskazaniu. W ramach przeszukiwania kontrolnego Agencji odnaleziono jedną analizę ekonomiczną w postaci streszczenia².

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności produktu leczniczego Anoro Ellipta (preparatu złożonego z umeklidynium oraz wilanterolu), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP, wymagających leczenia podtrzymującego.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności
Analiza minimalizacji kosztów

Porównywane interwencje

- TIO w dawce 10 µg/dobę,
- FP/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę,
- INDA/GLY w dawce 85/43 µg/dobę,
- TIO+INDA w dawce 10/120 µg/dobę lub 10/240 µg/dobę,
- TIO+FORM w dawce 10/12 µg/dobę lub 10/48 µg/dobę,
- TIO+SAL w dawce 10/100 µg/dobę.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)
Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Dożywotni

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Koszty

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty leków
- Koszty leczenia zaostrzeń POChP
- Koszty leczenia powikłań POChP – zapalenie płuc

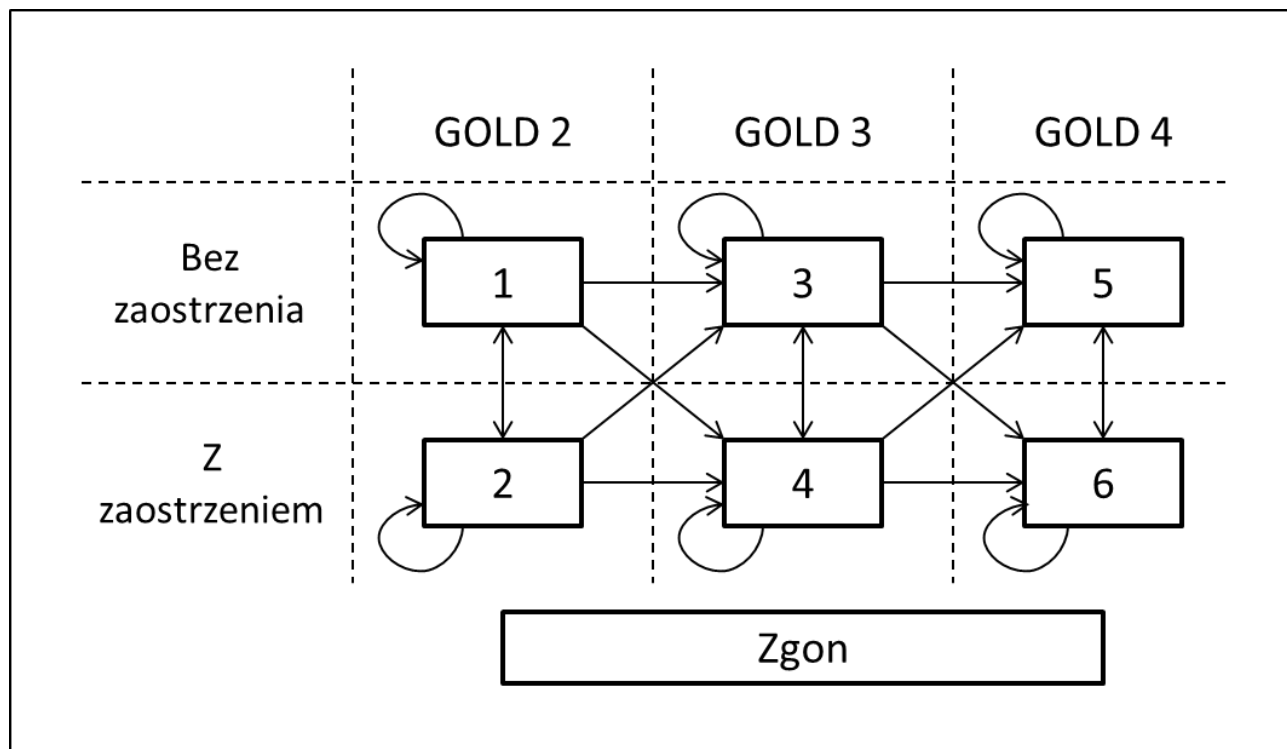
Model

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności (lub też analizy minimalizacji kosztów) porównywanych schematów leczenia wnioskodawca opracował kohortowy model Markowa z długością cyklu wynoszącą 1 rok. Wybór rodzaju modelu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego, którego ważnym elementem składowym jest czynność płuc charakteryzowana m.in. spadkiem wartości FEV1 związanym z postępowaniem choroby oraz występowaniem zaostrzeń. Model uwzględnia populację, którą stanowią dorośli pacjenci z POChP, wymagający leczenia podtrzymującego, tj. pacjenci kategorii B, C, D wg GOLD. Zgodnie z wyjaśnieniem wnioskodawcy: „Charakterystyki pacjentów włączonych do badań klinicznych, na podstawie których przyjęto efektywności poszczególnych terapii wskazują, że zostali do nich

² „Cost effectiveness of umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) combination therapy among symptomatic COPD patients” Punekar et al. Value in Health, November 2014, Volume 17, Issue 7, Page A595

włączeni chorzy z $FEV1 \leq 70\%$ w.n. W praktyce więc model uwzględnia takich pacjentów”. Schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie przedstawia rysunek poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy



Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Tabela 23. Wybrane parametry modelu

| Parametr | Wartość | Źródło |
|------------------------------|------------------------------|--|
| Charakterystyka populacji | Tab. 6-10 w AE wnioskodawcy | Badania Boros 2012 i ECLIPSE; GUS |
| Skuteczność kliniczna | Tab. 15 w AE wnioskodawcy | AKL wnioskodawcy |
| Prawdopodobieństwa zaostrzeń | Tab. 17 w AE wnioskodawcy | Obliczenia własne wnioskodawcy na podst. badania TORCH |
| Użyteczności | Tab. 23 w AE wnioskodawcy | Boros 2012 |
| Koszt UMEC/VI | Tab. 24 w AE wnioskodawcy | Wniosek refundacyjny |
| Koszty komparatorów* | Tab. 25-27 w AE wnioskodawcy | Wykaz leków refundowanych (na dzień 1 listopada 2014 r.) |
| Koszty zaostrzeń | Tab. 33 w AE wnioskodawcy | Obliczenia własne wnioskodawcy na podst. publikacji Jahnz-Różyk 2009 |

* nie dotyczy kosztów IND/GLY

Kluczowe założenia modelu

Poniżej przedstawiono założenia na których opierał się przedłożony przez wnioskodawcę model:

- „długość cyklu w modelu wynosi jeden rok,
- uwzględniono dożywni horyzont czasowy,
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki), w wariancie analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo koszty pośrednie zaostrzeń (perspektywa społeczna),

- prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów zaawansowania choroby wyznaczono w oparciu o roczny spadek wartości FEV1 u chorych na POChP,
- roczny spadek wartości FEV1 określono w oparciu o wyniki badania TORCH,
- bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia wyznaczono w oparciu o regresję z wykorzystaniem wyników badania TORCH,
- model przewiduje możliwość uwzględnienia różnic w efektach działania leków, poprzez zwiększenie początkowej wartości FEV1 oraz wykorzystanie OR dla zaostrzeń oraz zapalenia płuc,
- ryzyko zgonu określono na podstawie tablic trwania życia (wg GUS) skompilowanych z odpowiednimi współczynnikami modyfikującymi (zwiększającymi) ryzyko zgonu, związanymi ze stanem chorobowym pacjenta,
- częstotliwość podawania leków ustalono w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL)."

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Populację docelową analizy stanowią pacjenci z POChP kategorii B, C, D wg klasyfikacji GOLD. Ze względu na niewielką dostępność dowodów naukowych dla tak zdefiniowanych kategorii (brak szczegółowych charakterystyk pacjentów), uwzględnienie w modelu dokładnie takiej populacji nie było możliwe.”
- „Prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów związanych z zaawansowaniem choroby wyznaczono w oparciu o oszacowaną medianę czasu przebywania w danym stanie, która z kolei uzależniona była od parametrów takich jak wartość początkowa FEV1, średni roczny spadek wartości FEV1 u chorych w danym stanie oraz średni roczny spadek wartości należnej. Kompilacja wielu wartości powoduje, że parametr ten obciążony jest niepewnością.”
- „Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia zaostrzeń ustalono (po przeskalowaniu o współczynniki CPI w kolejnych latach) na poziomie kosztów oszacowanych w badaniu Jahnz-Różyk 2009 przeprowadzonym w roku 2007, które dotyczyło kosztów z perspektywy świadczeniodawcy i pacjenta. Koszty leczenia zaostrzeń POChP w obecnym systemie rozliczania (grupy JGP), mogą różnić się od kosztów ponoszonych przez świadczeniodawcę w roku 2007. Jednak, w założeniu, wycena grup w katalogu JGP jest przybliżeniem rzeczywistych kosztów ponoszonych przez świadczeniodawcę. Wobec powyższego przyjęto, że oszacowanie kosztów leków i procedur w danej jednostce chorobowej w przybliżeniu będzie odpowiadać wycenie odpowiednich grup.”
- „Koszty leczenia zapalenia płuc przyjęto jako koszty związane z hospitalizacją (ciężkie zapalenia płuc). W badaniach klinicznych włączonych do analizy wszystkie przypadki zapalenia płuc kwalifikowane były jako ciężkie.”
- „W analizie nie uwzględniono kosztów monitorowania leczenia POChP. Ze względu na fakt, że nie są to koszty różniące dla żadnego z porównań, założenie to nie wpływa w żaden sposób na wyniki analizy.”
- „Nie odnaleziono polskich badań epidemiologicznych przeprowadzonych w populacji ocenianej w niniejszej analizie. Odpowiednie wartości cech charakterystyki wejściowej populacji zostały ustalone więc za polskim badaniem epidemiologicznym oceniającym jakość życia pacjentów z POChP (Boros 2012). Jednakże do badania Boros 2012 włączano pacjentów ze zdiagnozowanym POChP bez względu na stopień zaawansowania, wobec czego nie odpowiada w pełni populacji analizy. Alternatywnie, w jednym z wariantów analizy wrażliwości przyjęto charakterystyki wejściowe na podstawie charakterystyk pacjentów włączanych do badań RCT uwzględnianych w przeglądzie systematycznym Stożek-Tutro 2014.”
- „Wartości standaryzowanych współczynników śmiertelności związanej z POChP uzyskano z badań zagranicznych, gdyż nie odnaleziono badań prowadzonych na populacji polskiej w tym zakresie. Ze względu na różnorodność systemów zdrowotnych wpływającą na metody diagnostyczne oraz dostęp do świadczeń zdrowotnych, istnieje możliwość, że szacowane na podstawie danych zagranicznych prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń mogą odbiegać od rzeczywistej wartości dla populacji polskiej.”
- „Nie odnaleziono badań świadczących o spadku jakości życia związanym z zapaleniem płuc. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że spadek ten jest porównywalny ze spadkiem jakości życia w przypadku wystąpienia zaostrzenia.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. 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 | Na podstawie badania w populacji polskiej. |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | NIE | Pomimo, iż populacja nie została określona zgodnie z wnioskiem, wydaje się iż zastosowanie wnioskowanej technologii dotyczyć będzie jedynie populacji wskazanej przez wnioskodawcę w analizie. |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | brak |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK / ? | Uwzględniono szeroki zakres komparatorów. Wątpliwe może być jedynie uwzględnienie jednego dawkowania preparatu złożonego FP/SAL (w Polsce we wskazaniu POChP refundowane są również inne niż wybrana przez wnioskodawcę dawka). |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | brak |
| 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? | TAK / NIE | Model wnioskodawcy oparty został na zmianach wartości FEV1. W AK wnioskodawcy wskazano lepszą skuteczność w zakresie w/w punktu końcowego UMEC/VI w porównaniu do TIO oraz FP/SAL w oparciu o badania head-to-head. Dla pozostałych komparatorów (IND/GLY, TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND) wykonano porównanie pośrednie, w którym nie wykazano IS różnic lub nie można było oszacować wyniku. Nie wykazano wpływu na długość czy jakość życia (patrz komentarz pod tabelą). |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? | TAK | Horyzont dożywny. |
| 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? | ? | Wnioskodawca pominął w analizie koszty m.in. szczepień, monitorowania leczenia, rehabilitacji oddechowej czy tlenoterapii (patrz komentarz pod tabelą). |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | NIE | Selekcja badań została przeprowadzona niezgodnie z predefiniowanymi kryteriami. |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej? | TAK | Zidentyfikowano jedynie drobne błędy obliczeniowe, które nie wpływają na jakość wniosków z analizy wnioskodawcy. |

Uwagi analityków Agencji

1. Skuteczność (prawdopodobieństwa przejść)

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu zostały przez wnioskodawcę określone w oparciu o roczne zmiany wartości należnych FEV1. Efekt różniący pomiędzy interwencjami (w postaci różnicy wartości FEV1) został uwzględniony w pierwszym cyklu modelu.

Jako wartość bezwzględną efektu dla UMEC/VI w pierwszym cyklu modelu przyjęto wzrost FEV1 z badania w którym porównywano UMEC/VI do FP/SAL w okresie 12 tygodni, podczas gdy dostępne były dane z trzech badań dla porównania UMEC/VI vs TIO w okresie obserwacji 12 i 24 tygodnie. W opinii analityków Agencji to dane z tych badań powinny zostać uwzględnione w modelu w analizie podstawowej (dane pomiędzy tymi badaniami są zbliżone, podczas gdy dane z badania wybranego przez wnioskodawcę różnią się od pozostałych). Wnioskodawca uwzględnił alternatywne wartości w analizie wrażliwości (wartości ICUR rosłą, jednak wnioskowanie pozostaje niezmienione).

W obliczeniach uwzględniono wartości rocznej zmiany FEV1 z badania TORCH wskazując jako źródło dane uzyskane od podmiotu odpowiedzialnego. Danych takich nie dostarczono Agencji w związku nie jest możliwa pełna ocena ich wiarygodności. Wskazane przez wnioskodawcę wartości spadku FEV1 w grupie bez zaostrzeń są zbliżone do raportowanych w publikacjach dla badania TORCH. Analitykom Agencji nie udało się odnaleźć danych potwierdzających wiarygodność wartości wskazanych przez wnioskodawcę dla grupy z zaostrzeniami. Odnaleziono publikację z badania TORCH, w której wskazano wartości rocznego spadku FEV1 w zależności od liczby zaostrzeń w roku poprzedzającym badanie³. Wyniki wskazują na roczną zmianę w wysokości -45,8 ml/rok u pacjentów bez zaostrzeń, -44,5 ml/rok u pacjentów z jednym zaostrzeniem, -43,4 ml/rok u pacjentów z dwoma lub więcej zaostrzeniami. Powyższe wartości znacząco odbiegają od tych wskazanych przez wnioskodawcę dla grupy z zaostrzeniami.

Podobne wyniki były obserwowane w badaniu obserwacyjnym ECLIPSE⁴. W badaniu tym u pacjentów z POChP obserwowano roczny spadek FEV1 w wysokości 33 ± 2 ml/rok. Największy wpływ na wielkość spadku FEV1 miał obecny status palenia papierosów ($-21 \pm 3,8$ ml/rok). Zaostrzenia w trakcie badania miały wpływ na wielkość zmiany FEV1 ($-2 \pm 0,5$ ml/rok na zaostrzenie), przy czym wpływ ten nie był tak duży jak wskazany przez wnioskodawcę.

2. Skuteczność w analizie klinicznej

Przejścia między stanami w modelu, a co za tym idzie uzyskiwanie efektu zdrowotnego w postaci QALY, zależą od zmian wartości FEV1 pacjentów. W modelu założono, iż efekt różniący pomiędzy interwencjami (pod postacią różnicy wartości FEV1) występuje w pierwszym cyklu modelu. Założenie to wydaje się słuszne biorąc pod uwagę horyzont czasowy badań uwzględnionych w analizie klinicznej, jak również wyniki badań TORCH oraz UPLIFT.

W analizie klinicznej wskazano wyższą skuteczność UMEC/VI w porównaniu do TIO oraz FP/SAL w zakresie zmiany trough FEV1. Dla pozostałych komparatorów (IND/GLY, TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND) wykonano porównanie pośrednie, w którym nie wykazano istotnych statystycznie różnic lub nie można było oszacować wyniku (ze względu na brak danych). Biorąc pod uwagę powyższe, uwzględnienie przedstawionego efektu zdrowotnego (FEV1) w sposób wskazany przez wnioskodawcę należy uznać za prawidłowe. **W związku z powyższym w ocenie analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W AK wnioskodawcy nie wykazano wpływu UMEC/VI na przeżycie, ryzyko wystąpienia zaostrzeń, poprawę jakości życia lub objawów (TDI) u leczonych pacjentów w porównaniu do wybranych komparatorów. Powyższe może wynikać, m.in. z czasu obserwacji pacjentów w badaniu oraz doboru wielkości próby w oparciu o hipotezę dotyczącą innego niż wymienione punktu końcowego. Niezależnie od powyższego, należy mieć na uwadze, iż ze względu na konstrukcję modelu, zmiany w FEV1 wpływają na przeżycie oraz jakość życia pacjentów, tj. uzyskiwany w pierwszym cyklu efekt w postaci wzrostu FEV1 przekłada się na wzrost przeżycia oraz poprawę jakości życia w dalszych cyklach modelu.

3. Uwzględnione koszty zaostrzeń

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej uwzględnił trzy publikacje opisujące koszt leczenia zaostrzeń POChP w warunkach polskich. W analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji Jahnz-Rózyk 2009. Wnioskodawca wyznaczył koszty zaostrzeń ważąc koszty zaostrzeń leczonych szpitalnie i ambulatoryjnie

³ Celli et al. Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the TORCH Study. Am J Respir Crit Care Med Vol 178. pp 332–338, 2008

⁴ Vestbo et al. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. N Engl J Med 2011;365:1184-92.

odsetkiem pacjentów (w każdej grupie zaawansowania POChP) u którego zastosowano ten sposób leczenia zaostrzenia. Ostatecznie w analizie zostały uwzględnione różne koszty leczenia zaostrzeń w zależności od stopnia zaawansowania choroby pacjenta. W opinii analityków Agencji takie rozróżnienie należy uznać za uzasadnione.

W publikacji Jahnz-Różyk 2009 przedstawiono dane, które wskazują na wzrost średniego kosztu leczenia zaostrzenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Podobnie w publikacji Targowski 2005 wykazano zależność pomiędzy średnim kosztem leczenia zaostrzeń w szpitalu a zaawansowaniem choroby.

Obliczenia kosztów leczenia zaostrzeń przedstawione przez wnioskodawcę są zbliżone choć odbiegają od wartości przedstawionych na wykresie w publikacji Jahnz-Różyk 2009, w szczególności dla łagodniejszych postaci choroby. Wydaje się, iż bardziej zasadne byłoby przedstawienie wartości odczytanych z wykresów, które wskazują na większe zróżnicowanie kosztu leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby niż przedstawione w analizach wnioskodawcy. W opinii analityków Agencji, ze względu na udział kosztów leczenia zaostrzeń w kosztach całkowitych, różnice te nie będą wpływały na zmianę wnioskowania.

4. Koszt Ultibro Breezhaler

Wnioskodawca wskazał w analizie koszt preparatu Ultibro Breezhaler w wysokości 421,00 zł za opakowanie. Wnioskodawca nie wskazał jednak źródła powyższej informacji. Dnia 24.02.2015 r. odnaleziono w zasobach internetowych ceny od 333,36 zł (aptekawaw.pl) do 439,31 zł (mp.pl). Strona osoz.pl wskazuje na średnią rynkową cenę w wysokości 377,29 zł. Niezależnie od powyższego ze względu na brak refundacji (co oznacza również 100% odpłatność pacjenta), technologia ta najprawdopodobniej charakteryzowała się będzie minimalnym udziałem rynkowym. W związku z powyższymi uwagami w dalszej części AWA nie przedstawiono wyników porównania z preparatem Ultibro Breezhaler.

5. Dawkowanie leków

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące wartości dawkowania dla leków z grupy LABA stosowanych w leczeniu skojarzonym LAMA + LABA: FORM – 12 µg/dz., SAL – 100 µg/dz., INDA – 120 µg/dz. W opinii analityków Agencji wartość podstawowa dawkowania dla FORM powinna zostać przyjęta na poziomie 24 µg/dz., zgodnie z przedstawionymi w analizie klinicznej danymi dot. skuteczności stosowania FORM w terapii skojarzonej. Dawkowanie takie jest również zgodne z charakterystykami produktów leczniczych (najczęściej wskazywana wartość, patrz tabela poniżej).

Tabela 25. Dawkowanie produktów leczniczych zawierających formoterol w dawce 12 µg

| Produkt leczniczy | Dawkowanie wg ChPL | Dawka dzienna |
|-------------------|---|---------------|
| Oxodil | 1 inhalacja raz lub dwa razy na dobę | 12-24 µg |
| Atimos | jedna dawka aerozolu dwa razy na dobę | 24 µg |
| Forastmin | 1 inhalacja raz lub dwa razy na dobę | 12-24 µg |
| Foradil | inhalacja zawartości 1 do 2 kapsulek dwa razy na dobę | 24-48 µg |
| Formed | 1 do 2 kapsulek do inhalacji dwa razy na dobę | 24-48 µg |
| Zafiron | 1 do 2 kapsulek do inhalacji dwa razy na dobę | 24-48 µg |

Należy podkreślić, iż przedstawione przez wnioskodawcę obliczenia w analizie podstawowej (dla porównania z TIO+FORM) można uznać za konserwatywne ze względu na niższy koszt komparatora (FORM w dawce dziennej 12 µg będzie tańszy niż w dawce dziennej 24 µg).

Dodatkowo w trakcie weryfikacji obliczeń wnioskodawcy zidentyfikowano błąd obliczeniowy w trakcie szacowania przez wnioskodawcę kosztu FORM w dawce 12 µg. W związku z zaistniałym błędem oszacowania kosztów FORM przez wnioskodawcę są nieznacznie niższe niż prawidłowe oszacowania.

6. Pominięte koszty

Do pominiętych przez wnioskodawcę w analizie kosztów zaliczyć można koszty m.in. szczepień przeciwko grypie, monitorowania leczenia, rehabilitacji oddechowej czy tlenoterapii.

Pominięcie kosztów monitorowania leczenia jest przez wnioskodawcę tłumaczone faktem, iż nie są to koszty różniące, jednakże wobec możliwej różnej przeżywalności pacjentów oraz różnego rozkładu pomiędzy stany

zaawansowania choroby, założenie takie wydaje się być nieprawidłowe. Podejście takie można by uznać za poprawne w przypadku braku różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy interwencjami.

Należy podkreślić, iż pośrednio część w/w kosztów została uwzględniona w koszcie leczenia zaostrzeń uwzględnionym w modelu. Dodatkowo wobec niewielkiej wartości kosztów monitorowania leczenia, pomimo iż pominięcie tych kosztów nie jest zasadne, wpływ takiego założenia na poprawność wnioskowania będzie ograniczony.

7. Wybór użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca w ramach wyszukiwania do analizy włączył tylko jedno badanie oceniające jakość życia u pacjentów z POChP. Powyższe wynikało m.in. z niekonsekwentnego stosowania kryteriów selekcji przez wnioskodawcę. Zgodnie z opisem wnioskodawcy jako jeden z powodów odrzucenia publikacji opisuje on „nie obejmuje populacji polskiej” podczas gdy kryteria selekcji (włączenia) dotyczące populacji wskazują na „badanie przeprowadzone w populacji rasy białej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię”.

Niezależnie od powyższego ograniczenia, zaletą odnalezionego przez wnioskodawcę opracowania jest fakt, iż pacjenci uwzględnieni w badaniu pochodzą z populacji polskiej (Boros 2012). W badaniu tym określono średnie wartości wg skali VAS w zależności od zaawansowania choroby (wg skali GOLD I – IV).

Zgodnie z wytycznymi AOTM „zalecane jest wykorzystanie pośrednich metod pomiaru preferencji”, natomiast wyniki przedstawione w publikacji wskazują wartości uzyskane bezpośrednio (VAS). W publikacji wskazano także, iż „wyniki EQ-5D korelowały z wynikami VAS”. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, efekty całkowite oraz inkrementalne mogą być proporcjonalnie niższe (wartości uzyskiwane w VAS są w większości niższe od użyteczności wg indeksu EQ-5D, na co wskazuje analiza danych z Boros 2012 oraz Golicki 2010).

Wyniki badania Boros 2012 określone w oparciu o pomiar bezpośredni wskazują na największą zmianę (względną i bezwzględną) przy przejściu ze stanu GOLD 2 do GOLD 3. Użyteczności z innych analiz ekonomicznych / krajów w większości wskazują na największą zmianę pomiędzy stanami GOLD 3 a GOLD 4 (str. 63-64 w AE wnioskodawcy). Podobne wnioski można wyciągnąć na podstawie analizy danych z międzynarodowego badania UPLIFT⁵. Przeprowadzone przez analityków Agencji obliczenia przy alternatywnych danych dot. użyteczności (dane określone w oparciu o zestawy użyteczności z innych krajów) wskazują na stabilność wnioskowania z modelu wnioskodawcy (brak zmiany wnioskowania z analizy deterministycznej przy przyjęciu innych zestawów użyteczności).

8. Śmiertelność POChP

Wnioskodawca uwzględnił w modelu różne wartości ryzyka zgonu w zależności od zaawansowania choroby (mierzonego spirometrycznie). Powyższe podejście należy uznać za właściwe biorąc pod uwagę znaczną ilość prac naukowych wskazujących na taką zależność. W analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnił wyniki badania w którym nie różnicowano stopni GOLD 3 i 4. W opinii analityków Agencji bardziej właściwe byłoby przyjęcie danych z badania w którym różnicowane również te stopnie zaawansowania (wyniki dla takich danych wnioskodawca przedstawia w analizie wrażliwości; wartość ICUR zbliżona do analizy podstawowej, brak zmiany wnioskowania).

W modelu wnioskodawcy uwzględniono „populację średnią”, tj. uśredniono wartości wyjściowe FEV1 kobiet i mężczyzn a następnie modyfikowano tę wartość. Dane dot. śmiertelności wskazane przez wnioskodawcę oraz odnalezione przez analityków Agencji wskazują, iż ryzyko śmierci w odniesieniu do populacji bez POChP może różnić się w zależności od płci (np. wyniki wskazywane w publikacjach Ekberg-Aronson 2005, Sunyer 1998, Ringbaek 2005, Afonso 2011). Aspekt ten ze względu na podejście do modelowania nie został uwzględniony w analizach wnioskodawcy (nawet analiza wrażliwości dla danych Sunyer 1998 mimo, iż wskazuje różne wartości dla kobiet i mężczyzn, ostatecznie korzysta z wartości uśrednionej). Jednakże w opinii analityków Agencji taka konstrukcja modelu nie będzie w znaczącym stopniu wpływała na wyniki inkrementalne i jakość wnioskowania z analiz wnioskodawcy. Należy zauważyć, iż w populacji ogólnej ryzyko zgonu mężczyzn jest wyższe niż kobiet, co po skorygowaniu wyższym ryzykiem u kobiet z POChP (w odniesieniu do kobiet bez POChP) sprawi, iż w populacji z POChP ryzyko zgonów będzie bliższe między kobietami a mężczyznami niż analogiczne w populacji ogólnej między kobietami a mężczyznami.

9. Adherence, persistence

W modelu wnioskodawcy założono jednakowe stosowanie się do zaleceń lekarskich niezależnie od stosowanego leczenia. Założenie takie jest niezgodne z wynikami badań wskazującymi na rzeczywiste

⁵ Maureen et al. Does Quality of Life of COPD Patients as Measured by the Generic EuroQol Five-Dimension Questionnaire Differentiate Between COPD Severity Stages? CHEST 2006; 130:1117–1128

wartości „adherence” (np. wskazane w AK wnioskodawcy badanie Toy 2011). Zgodnie z badaniem Toy 2011 (oraz innymi publikacjami, np. przegląd Coleman 2012) na stosowanie się do zaleceń wpływa m.in. częstość dawkowania leków. Powyższe może mieć znaczenie w przypadku porównywania technologii dozowanych raz dziennie (np. UMEC/VI) z dozowanymi dwa razy dziennie (np. FP/SAL, TIO+FOR, TIO+SAL). O ile wpływ na koszty terapii, mógłby zostać uwzględniony w modelu za pomocą odpowiedniego współczynnika, znacznie trudniejszym byłoby uwzględnienie wpływu na skuteczność terapii (ze względu na ograniczone dane kliniczne).

Podobnie w modelu wnioskodawcy założono dożywotnie trwanie terapii danym lekiem (nie uwzględniono możliwości przerwania terapii, innej niż zgon). Założenie takie wydaje się nieprawdopodobne. Pacjenci będą przerywać terapię m.in. z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych (przy czym ze względu na krótki okres trwania badań włączonych do AK wnioskodawcy dane o przerywaniu terapii z w/w powodów są dla porównywanych w analizach wnioskodawcy technologii ograniczone).

W związku z ograniczonymi danymi dotyczącymi powyższych zagadnień, wydaje się, iż próba dalszej komplikacji modelu i uwzględniania danych o ograniczonej wiarygodności, może nie być uzasadniona.

10. Walidacja modelu

Wnioskodawca wykonał walidację modelu, która uwzględniała następujące elementy: walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną. Wyniki walidacji wewnętrznej przedstawione Agencji wskazują, iż została ona przeprowadzona w formie jakościowej (wzrost, spadek, brak zmiany wyniku), przy czym wskazane wyniki wskazują, iż działanie modelu jest zgodne z oczekiwanym. W ramach walidacji zewnętrznej porównano wyniki uzyskiwane w modelu z wynikami badań dotyczącymi zaostżeń. Uzyskane wyniki wskazują na zgodność uzyskiwanych wyników z obserwowanymi danymi. W ramach analizy konwergencji wnioskodawca odnotował różnicę w zakresie ilości lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do innych analiz ekonomicznych. Różnicę tę przypisał niższym użytecznościom uwzględnionym w swojej analizie, na co uwagę zwrócili również analitycy Agencji w jednym z poprzednich punktów.

W ramach weryfikacji modelu wnioskodawcy zidentyfikowano jedynie drobne błędy obliczeniowe (wskazane wcześniej szacowanie kosztu FORM). Nie odnaleziono innych błędów w wykorzystanych formułach oraz w kodzie modelu wnioskodawcy.

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analiz przedstawiono tylko z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w celu ich łatwiejszej interpretacji. Wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy. W ramach wyników pominięto ponadto porównanie z INDA/GLY z powodu braku refundacji tej technologii.

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki CMA dla UMEC/VI vs TIO+FORM, TIO+SAL, TIO+INDA

| Parametr | UMEC/VI | TIO+FORM | TIO+SAL | TIO+INDA |
|--------------------------|---------|-----------|-----------|-----------|
| Koszt leczenia [zł] | | 63 553,73 | 67 485,06 | 72 205,41 |
| Koszt inkrementalny [zł] | - | | | |
| Efekt [QALY] | 4,3034 | | | |
| Progowa CZN [zł]* | - | | | |

* cena za opakowanie UMEC/VI, przy której następuje zrównanie kosztów technologii wnioskowanej i opcjonalnej

Według modelu wnioskodawcy stosowanie UMEC/VI z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych):

droższe od stosowania TIO+FORM

tańsze od stosowania TIO+SAL

tańsze od stosowania TIO+INDA

Tabela 27. Wyniki CUA dla UMEC/VI vs TIO, FP/SAL

| Parametr | UMEC/VI | TIO | FP/SAL |
|----------------------------|------------|------------|------------|
| Koszt leczenia [zł] | [REDACTED] | 62 468,96 | 61 958,22 |
| Koszt inkrementalny [zł] | - | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Efekt [QALY] | 4,3034 | 4,1336 | 4,1530 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | - | 0,1698 | 0,1504 |
| ICUR [zł/QALY] | - | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Progowa CZN [zł]* | - | [REDACTED] | [REDACTED] |

* cena za opakowanie UMEC/VI

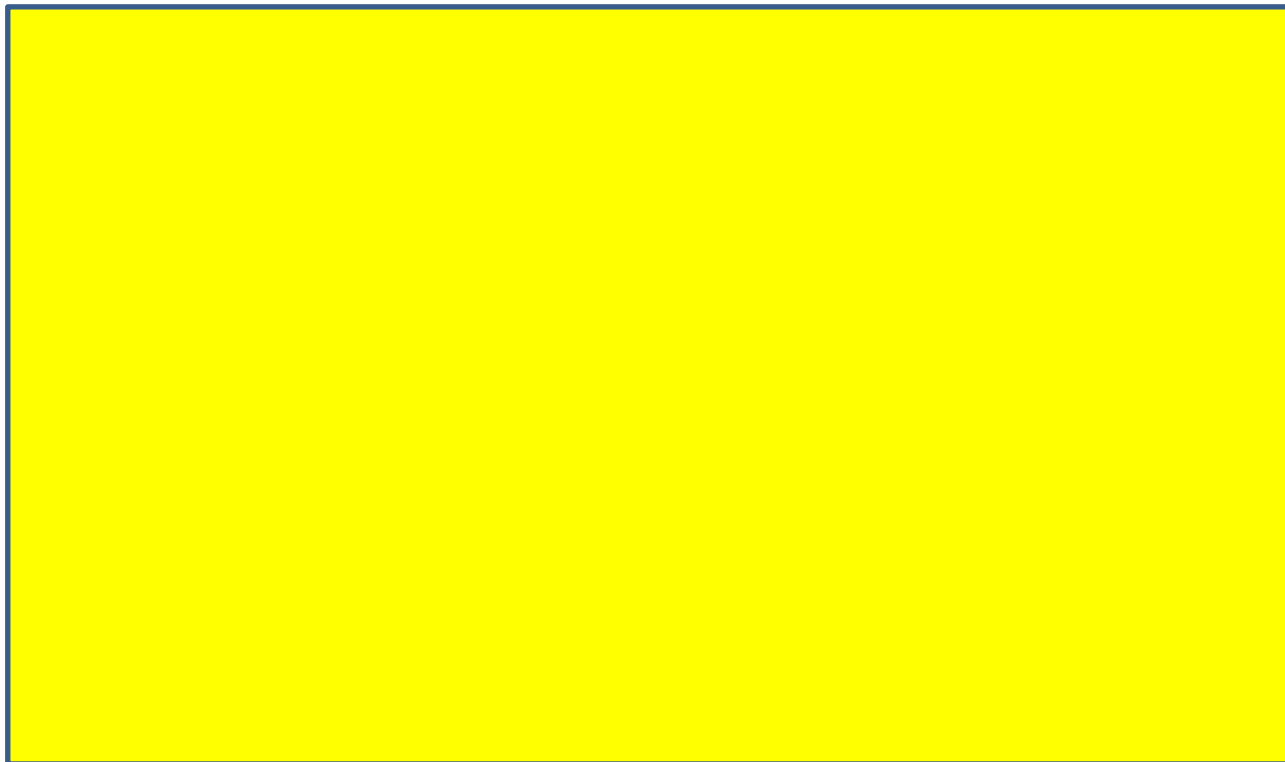
Według modelu (CUA) wnioskodawcy, biorąc pod uwagę wyniki z perspektywy wspólnej stosowanie UMEC/VI w porównaniu z TIO wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,1698 QALY przy koszcie wyższym

Średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL wynosi 61 958,22 zł, w związku z czym koszt wnioskowanej terapii jest droższy

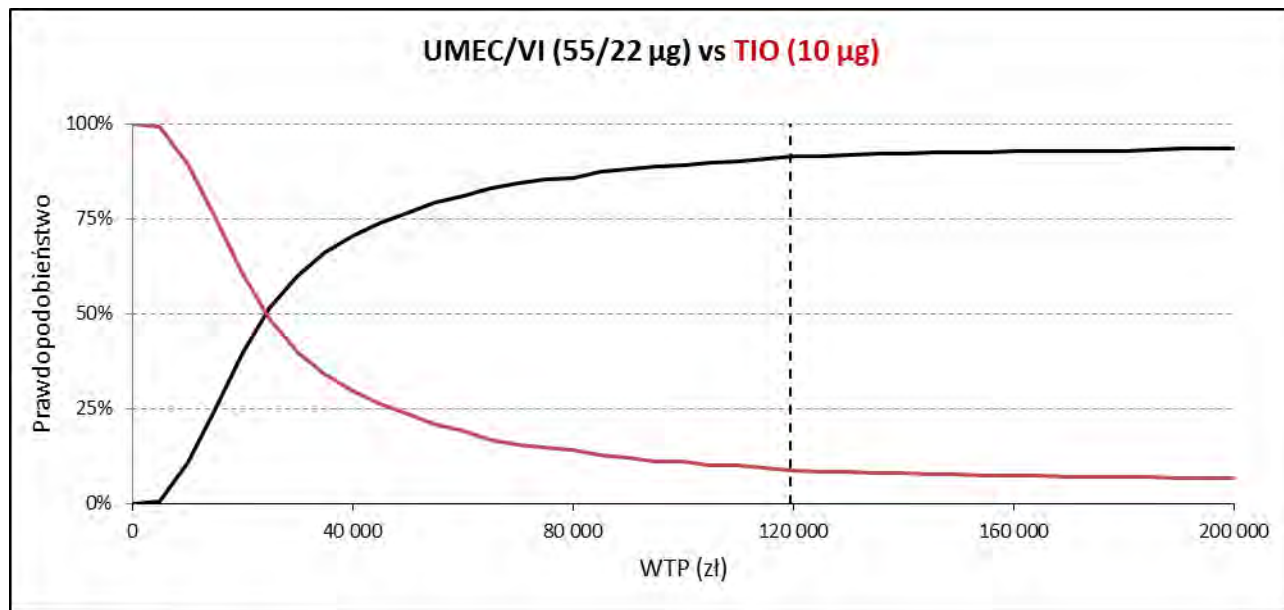
Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawca uwzględnił niepewność oszacowania m.in. ryzyka zgonu, użyteczności stanów zdrowia, kosztów zaostreżeń, prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu.

Rysunek 1. Płaszczyzna opłacalności kosztowej – UMEC/VI vs TIO



Rysunek 2. Krzywe akceptowalności kosztowej – UMEC/VI vs TIO

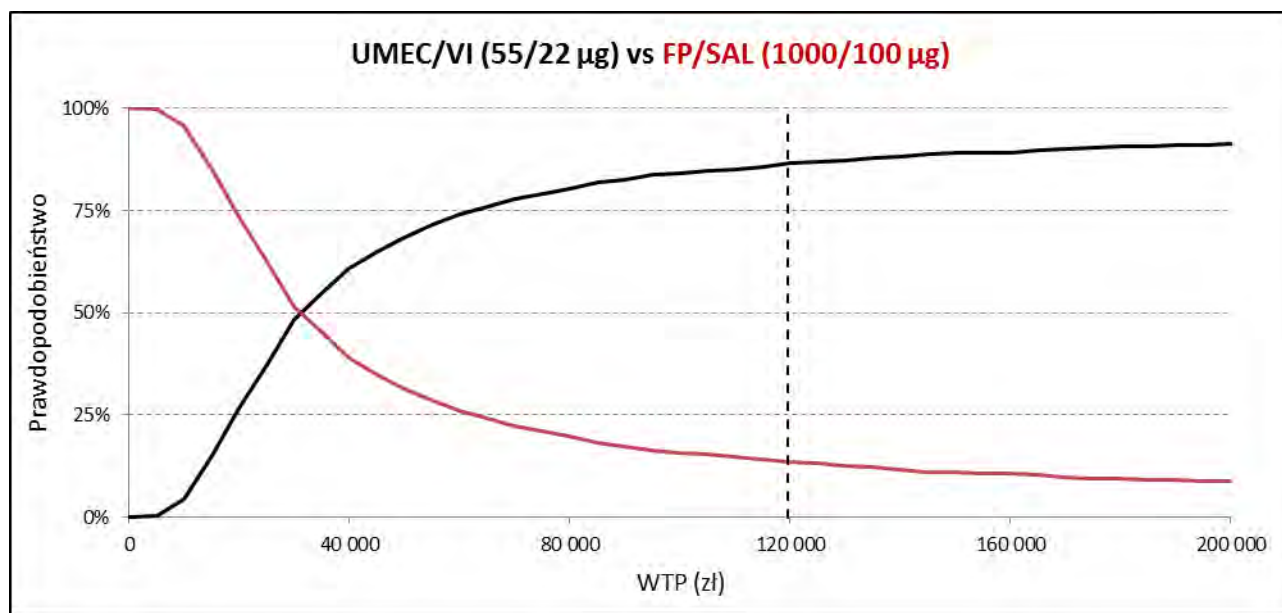


Prawdopodobieństwo opłacalności UMEC/VI w porównaniu z TIO wynosi 50% dla wartości ok. 24 tys., a przy wartości aktualnego proggu opłacalności obowiązującego w Polsce rośnie do ok. 91,2%.

Rysunek 3. Płaszczyzna opłacalności kosztowej – UMEC/VI vs FP/SAL



Rysunek 4. Krzywe akceptowalności kosztowej – UMEC/VI vs FP/SAL



Prawdopodobieństwo opłacalności UMEC/VI w porównaniu z FP/SAL wynosi 50% dla wartości ok. 31 tys., a przy wartości aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce rośnie do ok. 86,6%.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo, iż terapia UMEC/VI jest bardziej efektywna kosztowo niż komparator (TIO lub FP/SAL) przekracza wartość 50% przy wartościach WTP ok. 24 tys. zł/QALY dla porównania z TIO oraz 31 tys. zł/QALY dla porównania z FP/SAL. Poniżej tych wartości bardziej prawdopodobne jest, iż to komparator będzie technologią bardziej użyteczną kosztowo.

4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której zaprezentował wyniki dla:

- zmiany charakterystyk początkowych pacjentów,
- zmiany początkowego rozkładu pacjentów pomiędzy stany związane ze stopniem ciężkości POChP oraz stany związane z zaostrzeniem w ostatnim roku,
- przyjęcia poziomu odpłatności preparatu zawierającego bromek tiotropium (wyłącznie w porównaniach, w których wspomniana substancja występuje jako komparator) we wszystkich stadiach ciężkości POChP na poziomie ryczałtu lub na poziomie odpłatności 30% (patrz: Uwagi Analityków Agencji),
- przyjęcia maksymalnej dawki komparatora w przypadku istnienia niejednoznaczności w dawkowaniu (dla komparatorów: TIO+FORM, TIO+SAL),
- przyjęcia OR dla zaostrzeń w porównaniu UMEC/VI vs TIO na podstawie badania Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115,
- wykorzystania zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich kosztów leczenia zaostrzeń,
- wykorzystania kosztu leczenia zaostrzeń bez podziału względem stopnia ciężkości choroby,
- wykorzystania kosztu zaostrzeń na podstawie wyników publikacji Jahnz-Różyk 2011 (dane o obniżonej wiarygodności),
- uwzględnienia kosztów leczenia umiarkowanego zapalenia płuc oraz założenia o braku spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc,
- zmiany źródła danych o śmiertelności w populacji chorych na POChP.

Uwagi analityków Agencji

Jeden ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy zakłada „przyjęcie poziomu odpłatności preparatu zawierającego bromek tiotropium (wyłącznie w porównaniach, w których wspomniana substancja występuje jako komparator) we wszystkich stadiach ciężkości POChP na poziomie ryczałtu (...)” (scenariusz 12). W opinii analityków Agencji założenie takie jest niewłaściwe, biorąc pod uwagę poziomy odpłatności produktów leczniczych zawierających bromek tiotropium, określone w Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków (...), w którym zakres wskazań objętych refundacją na poziomie ryczałtu to wyłącznie: „Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową”.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (perspektywa wspólna)Wyniki analizy wrażliwości – UMEC/VI vs TIO; FP/SAL

Jednokierunkowa analiza wrażliwości w odniesieniu do większości parametrów wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie UMEC/VI jest strategią droższą, ale bardziej skuteczną w porównaniu z TIO oraz FP/SAL.

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy wrażliwości, wraz z wartościami ICUR/ ceną progową. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości dostępne są w analizach wnioskodawcy.

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości – UMEC/VI vs TIO, UMEC/VI vs FP/SAL

| Scenariusz | Parametr | Wartość ICUR [zł/QALY] | | Cena progowa [zł] | |
|------------|--|------------------------|-----------|-------------------|-----------|
| | | vs TIO | vs FP/SAL | vs TIO | vs FP/SAL |
| - | Analiza podstawowa | | | | |
| 2 | Populacja: 100% FEV1 50-70% w.n. | | | | |
| 3 | Populacja: 100% FEV1 30-50% w.n. | | | | |
| 6 | Początkowa zmiana FEV1: 203 ml | | | | |
| 8 | Śmiertelność: różna dla GOLD II, III, IV | | | | |
| 17 | Dyskonto: 0% koszty, 0% efekty | | | | |
| 18 | Dyskonto: 5% koszty, 0% efekty | | | | |
| 19 | Dyskonto: 5% koszty, 5% efekty | | | | |

Wyniki analizy wrażliwości – UMEC/VI vs TIO+FORM, TIO+INDA, TIO+SAL

Jednokierunkowa analiza wrażliwości w odniesieniu do większości parametrów wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie UMEC/VI jest strategią tańszą, w porównaniu z TIO+SAL, TIO+INDA oraz droższą w porównaniu z terapią TIO+FORM.

We wszystkich porównaniach parametrem wpływającym znacznie ($\geq 20\%$ względem wartości podstawowych) na zmianę wysokości kosztów inkrementalnych porównywanych terapii, było uwzględnienie stóp dyskontowych na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych. Dodatkowo, dla porównań względem TIO+FORM oraz TIO+INDA istotnym okazała się modyfikacja uwzględniająca maksymalną dawkę komparatora, tj. TIO + FORM: 10/48 μ g oraz TIO + INDA: 10/240 μ g.

4.4.3. Obliczenia własne agencji

Przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy zmianie części parametrów w stosunku do przejętych przez wnioskodawcę. Zmieniono następujące:

- koszty formoterolu – dawkowanie na poziomie dawkowania z badań klinicznych, tj. 24 μ g dziennie;
- maksymalny początkowy efekt kliniczny (dla danych z 12 tyg., zbliżony do danych z 24 tyg.);
- koszt zaostrzeń dla każdego stopnia GOLD z wykresu (Jahnz-Różyk 2009);
- śmiertelność na podstawie badania Ekberg 2005 (różna dla wszystkich stopni GOLD);
- roczny spadek FEV1 na podstawie badania ECLIPSE;
- użyteczności na podstawie badania UPLIFT.

Największa zmiana we wnioskowaniu dotyczy porównania UMEC/VI vs TIO+FOR. W analizie wnioskodawcy wskazano, iż UMEC/VI jest terapią droższą, jednakże wynikało to z uwzględnienia najniższej dawki FOR (wariant ten może zostać uznany za konserwatywny). W obliczeniach Agencji przyjęto wyższą dawkę, a uzyskane wyniki wskazują na niższy koszt stosowania UMEC/VI w porównaniu do TIO+FOR (oraz pozostałych wybranych jako przez wnioskodawcę jako komparatory LAMA + LABA).

Tabela 29. Wyniki CMA dla UMEC/VI vs TIO+FORM, TIO+SAL, TIO+INDA

| Parametr | UMEC/VI | TIO+FORM | TIO+SAL | TIO+INDA |
|--------------------------|---------|-----------|-----------|-----------|
| Koszt leczenia [zł] | | 52 066,94 | 52 650,76 | 57 070,69 |
| Koszt inkrementalny [zł] | - | | | |
| Efekt [QALY] | 6,6274 | | | |
| Progowa CZN [zł]* | - | | | |

* cena za opakowanie UMEC/VI, przy której następuje zrównanie kosztów technologii wnioskowanej i opcjonalnej

Według modelu wnioskodawcy, przy uwzględnionych przez analityków Agencji zmianach, stosowanie UMEC/VI z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych):

- tańsze od stosowania TIO+FOR
- tańsze od stosowania TIO+SAL
- tańsze od stosowania TIO+IND

Tabela 30. Wyniki CUA dla UMEC/VI vs TIO, FP/SAL

| Parametr | UMEC/VI | TIO | FP/SAL |
|----------------------------|---------|-----------|-----------|
| Koszt leczenia [zł] | | 46 985,71 | 46 617,24 |
| Koszt inkrementalny [zł] | - | | |
| Efekt [QALY] | 6,6274 | 6,5322 | 6,5434 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | - | 0,0952 | 0,0840 |
| ICUR [zł/QALY] | - | | |
| Progowa CZN [zł]* | - | | |

* cena za opakowanie UMEC/VI

Według modelu (CUA) wnioskodawcy, przy uwzględnionych przez analityków Agencji zmianach, biorąc pod uwagę wyniki z perspektywy wspólnej stosowanie UMEC/VI w porównaniu z TIO wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,0952 QALY przy koszcie wyższym

Średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL wynosi 46 617,24 zł, w związku z czym koszt wnioskowanej terapii jest droższy

Powyższe wyniki wskazują na dużą elastyczność modelu wnioskodawcy i odporność wnioskowania. Pomimo zmian w wielkości uzyskiwanego efekty zdrowotnego (oraz mniejszych zmian w różnicy kosztów) i wzrostu wartości współczynnika ICUR wnioskowana technologia pozostaje kosztowo użyteczna w odniesieniu do wskazanego w ustawie o refundacji progę opłacalności.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych na receptę w aptece produktu leczniczego Anoro Elipta (preparatu złożonego z bromku umeklidyniowego oraz wilanterolu), stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) u dorosłych.

Populacja

Populację docelową dla preparatu Anoro Elipta, zgodnie z zapisami ChPL, stanowią dorośli pacjenci z POChP, wymagający leczenia podtrzymującego, tj. pacjentów w kategorii B, C, D wg charakterystyki stopnia nasilenia POChP wprowadzonej przez GOLD.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (pacjenta + płatnika publicznego)

Horyzont czasowy

2-letni

Koszty

Koszty leków

Koszty zaostreń

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: Brak refundacji produktu leczniczego Anoro w leczeniu POChP.
- scenariusz nowy: Produkt leczniczy Anoro zostaje objęty refundacją i jest dostępny w aptekach na receptę, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Ze względu na charakter wskazań preparatu Anoro Elipta, oszacowanie liczebności populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obciążone błędem. Należy jednak nadmienić, że błąd ten nie powinien mieć wpływu na wyniki analizy BIA, gdyż liczebność populacji docelowej została porównana z liczbą sprzedanych dawek preparatów, wyznaczoną w oparciu o rzeczywiste dane sprzedażowe.
- Udziały analizowanych preparatów w rynku oszacowano w oparciu o historyczne dane sprzedażowe z okresu od kwietnia 2007 do lipca 2014. Każda prognoza jest jednak obciążona błędem, na rzeczywisty udział w sprzedaży leków mogą mieć wpływ czynniki których nie sposób na chwilę obecną przewidzieć.
- W analizie założono, że odpowiedź na leczenie jest takie samo wśród osób z POChP i astmą – w rzeczywistości może okazać się, że stosowanie się do zaleceń lekarza przez pacjentów może być różne w tych grupach chorych.
- W analizie jako wariant podstawowy przyjęto, że Anoro Elipta będzie wypierał jedynie terapię LABA + LAMA, podczas gdy w rzeczywistości mogą zachodzić przypadki, gdy osoby stosujące terapie zalecane w leczeniu preferowanym wg GOLD, mogą zmienić obecną terapię na rzecz leczenia preparatem Anoro Elipta. Jednak ze względu na fakt, iż terapia LABA + LAMA jest alternatywą, odsetek zastępowania w terapiach stosowanych w leczeniu preferowanym powinien być niewielki.”

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? | TAK / NIE | |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku? | TAK / NIE | Horyzont wynosi 2 lata. W opinii analityków Agencji zmiana wiekości udziałów Anoro w rynku w drugim roku refundacji jest nadal relatywnie duża. |
| 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 | brak |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK / NIE | |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | nd | Lek nie jest w chwili obecnej refundowany. |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | brak |
| 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 | brak |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy? | TAK | Nie stwierdzono. |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań? | TAK | Nie stwierdzono. |

Uwagi analityków Agencji

1. Zastępowane technologie

Jedno z ograniczeń AWB wnioskodawcy wynika bezpośrednio z przyjętego przez wnioskodawcę założenia o zastępowaniu przez ANORO jedynie terapii skojarzonych TIO+FORM, TIO+SAL, TIO+IND.

Zaletą UMEC/VI, w porównaniu do części obecnie refundowanych terapii, może być wygoda przyjmowania leku (raz dziennie w porównaniu do dwa razy dziennie dla SAL oraz FORM). W związku z powyższym nawet u pacjentów stosujących (mogących stosować) monoterapię SAL lub FORM istnieją dla pacjenta przesłanki do zastosowania zamiast w/w terapii UMEC/VI. Scenariusz taki mógłby spowodować znacznie większe wydatki płatnika publicznego niż ten przedstawiony w analizie wnioskodawcy.

W opinii analityków Agencji ze względu na skład produktu leczniczego Anoro (LAMA/LABA) w pierwszej kolejności zastępowane będą przez ten lek terapie skojarzone LAMA + LABA. W dalszej kolejności, m.in. ze względu na dostępność badań potwierdzających wyższą skuteczność, zastępowane mogą być: monoterapia LAMA (TIO) oraz terapia łączona wGKS/LABA (FP/SAL).

2. Prognozy sprzedaży Seebri Breezhaler

W ramach prognozy przejęcia rynku wnioskodawca zastosował dla różnych technologii odmienne podejścia. W celu wyznaczenia udziałów dla leku Seebri Breezhaler wnioskodawca przyjął, iż lek ten będzie zachowywał się podobnie jak Pulmoterol (60 kaps.) w grupie LABA. Wybór Pulmoterolu został uzasadniony faktem, iż wskazywał on będzie zmianę udziałów dla nowo objętego refundacją leku w chwili gdy udziały innych leków z tej grupy były „w miarę stabilne”. W opinii analityków Agencji założenie o podobnej

odpłatności pacjenta za leki nie jest do końca zasadne. Co prawda odpłatność pacjenta za GLY wynosi ok. 41 zł, a dla TIO jest to ok. 42 zł oraz 48 zł (odpowiednio bez i z inhalatorem), sytuacja ta dotyczy jednak jedynie poziomu odpłatności 30%. Analiza refundacji wskazuje, iż większość opakowań TIO wydawana jest z poziomem odpłatności ryczałt. Powyższe nie będzie jednak miało wpływu na wiarygodność oszacowań inkrementalnych wnioskodawcy.

3. Prognozy sprzedaży Anoro

Dla leku Anoro przyjęto, iż skłonność do zakupu leku będzie zależała od odpłatności pacjenta. Założenie to wydaje się słuszne, gdyż to ostatecznie pacjent ponosi koszt zakupu leku w aptece. W opinii analityków Agencji wyznaczenie udziałów leku Anoro w kolejnych latach zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę prawidłowo. Zasadny wydaje się również wybór krzywej określającej wielkość przejmowanych udziałów w rynku. W opinii analityków na podstawie oszacowań wnioskodawcy można uznać, iż stabilizacja udziału Anoro w rynku nastąpi w trzecim roku (absolutna zmiana w udziałach rynkowych Anoro w trzecim roku wynosi mniej niż 5%).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 32. Oszacowania populacji

| Populacja | I rok | II rok |
|--|---------|---------|
| Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek | 329 999 | 329 999 |
| Populacja docelowa wskazana we wniosku | 329 999 | 329 999 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 0 | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku | 0 | 0 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku | 13 080 | 19 276 |

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny [mln zł]

| Grupa limitowa | Perspektywa NFZ | | Perspektywa pacjenta | |
|------------------------------|-----------------|--------|----------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Anoro | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 198.0 | 94,5 | 94,5 | 14,3 | 14,3 |
| 201.2 | 133,5 | 130,0 | 20,9 | 24,0 |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Anoro | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 198.0 | 87,5 | 84,2 | 13,2 | 12,7 |
| 201.2 | 116,2 | 105,7 | 19,9 | 21,5 |
| Koszt inkrementalny | | | | |
| Anoro | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 198.0 | -7,0 | -10,3 | -1,0 | -1,5 |
| 201.2 | -17,2 | -24,4 | -1,1 | -2,5 |
| Suma | ■ | ■ | ■ | ■ |

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

Ponadto przedstawione powyżej oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych IND/GLY w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie pacjenta będą wyższe [redacted]

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto:

- liczebność populacji docelowej na podstawie publikacji Siatkowska 2010;
- klasyfikację pacjentów na podstawie wartości FEV₁ i mMRC (wariant minimalny);
- odsetka POChP bez astmy na podstawie publikacji Marco 2013 oraz Zeki 2011;
- udziału chorych z POChP i astmą w terapiach/liczby osób z astmą w Polsce na podstawie publikacji Komorowski 2011 oraz Kowalski 2004;
- zastępowanie refundowanych LAMA + LABA oraz ICS/LABA wnioskowaną terapią;
- inny sposób refundacji leku Anoro (włączenie do grupy limitowej 201.2);
- stosowania się pacjentów do terapii na poziomie 100% (wariant maksymalny).

Tabela 34. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł]

| Scenariusz | Perspektywa NFZ | | Perspektywa pacjenta | |
|------------|-----------------|------------|----------------------|------------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Podstawowy | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Minimalny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Maksymalny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

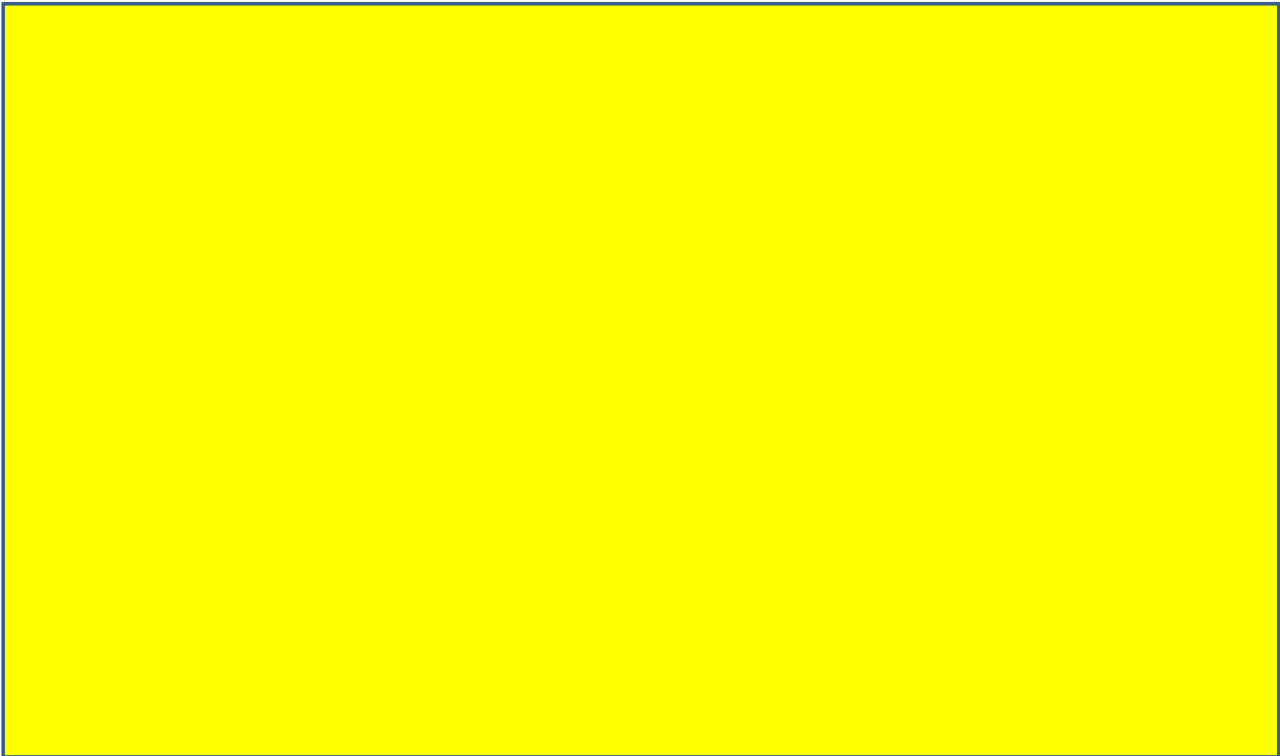
W perspektywie płatnika publicznego oszacowane wydatki będą mniejsze odpowiednio [redacted]. W perspektywie pacjenta oszacowane wydatki w pierwszym roku refundacji będą wynosić [redacted]

5.3.2. Obliczenia własne agencji

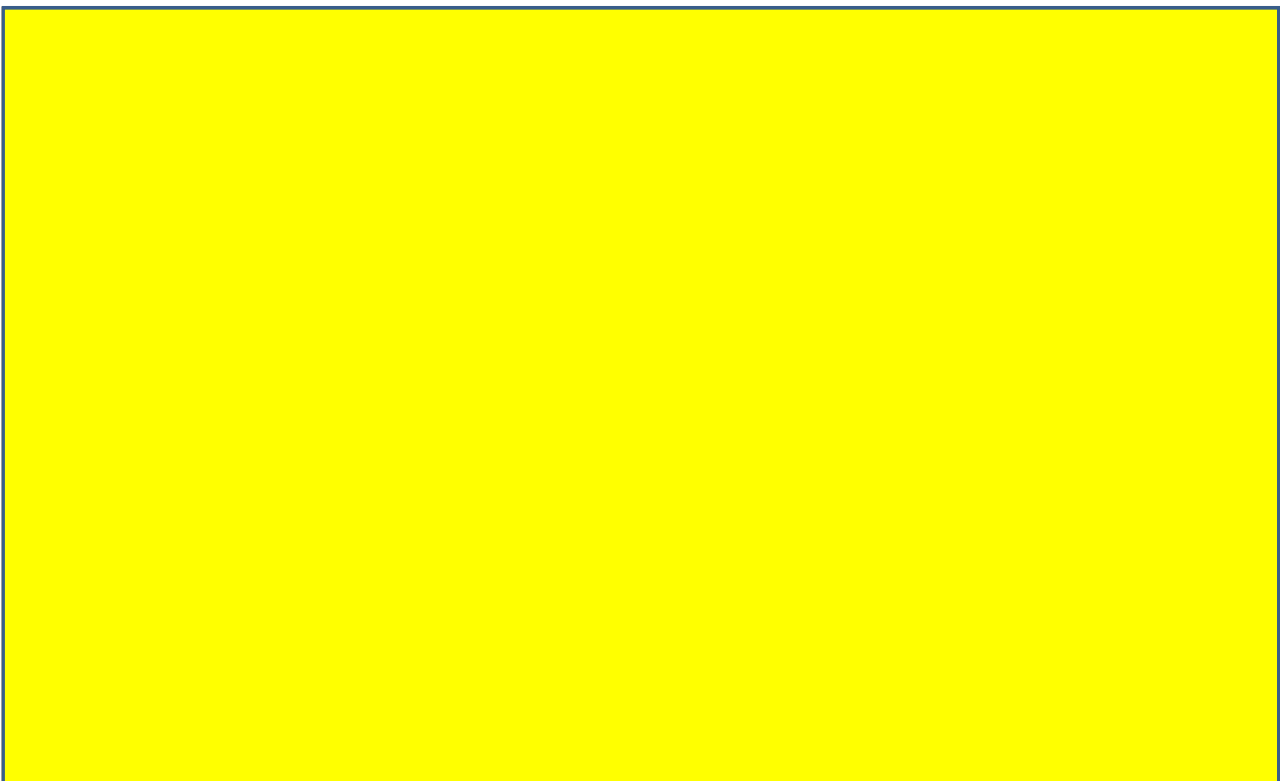
Przeprowadzono obliczenia własne z uwzględnieniem wielkości dostaw wskazanej we wniosku jako prognozy sprzedaży leku Anoro. Obliczenia przeprowadzono przy następujących założeniach:

- jako podstawę prognoz wykorzystano dane o dostawach w dwóch pierwszych latach;
- wielkość sprzedaży w trzecim roku oszacowano przy wykorzystaniu funkcji logarytmicznej
- oszacowania przedstawiono w dwóch wariantach (A – dane zgodne z wnioskiem, B – dane dwukrotnie większe niż we wniosku, zbliżone do oszacowań w AWB wnioskodawcy);
- przyjęto, iż udziały innych leków będą proporcjonalne (prognoza sprzedaży opakowań stała, zastępowanie technologii przez Anoro proporcjonalne do udziałów LDD)
- wyniki przedstawiono w zależności od odsetka sprzedaży opakowań Anoro jaki będzie zastępował terapię wGKS/LABA (wyniki dla zastępowania LAMA są zbliżone), pozostały odsetek stanowić będzie zastępowanie terapii skojarzonej LAMA + LABA;
- przedstawiono oszacowania dla 3 roku (stabilizacja sprzedaży Anoro).

Rysunek 5. Wyniki AWB (rok 3) w zależności od odsetka przejęcia ICS/LABA – wariant A



Rysunek 6. Wyniki AWB (rok 3) w zależności od odsetka przejęcia ICS/LABA – wariant B



Wyniki oszacowań wg modelu Agencji wskazują, iż przy odsetkach zastępowania wGKS/LABA (lub LAMA; wyniki zbliżone) w trzecim roku powyżej 10% wydatki ponoszone przez pacjenta zaczynają przewyższać oszczędności płatnika publicznego (NFZ). Wyniki te są zbliżone do oszacowań wg modelu wnioskodawcy.

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Anoro

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja i uzasadnienie |
|------------------|--|---|
| CADTH 2015 | POChP | CDEC rekomenduje umieszczenie UMEC/VI na wykazie leków refundowanych we wskazaniu: przewlekłe podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z POChP (włączając chroniczny bronchit i rozedmę płuc) pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów klinicznych: - umiarkowana do ciężkiej POChP (określone spirometrycznie), - niewystarczająca odpowiedź na leczenie LABA lub LAMA. Uzasadnienie: 1. W badaniach z randomizacją wykazano statystycznie istotną poprawę "trough" FEV1 w porównaniu do placebo oraz tiotropium. 2. Przy wnioskowanej cenie (objęte tajemnicą) UMEC/VI kosztuje mniej niż indakaterol/glikopirynium (87,24\$ za 30 dawek; 2,91\$ za dawkę, wliczając marżę hurtową), inny LAMA/LABA dostępny w Kanadzie. |
| SMC 2015 | Jako podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP | SMC rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Anoro Ellipta ze środków publicznych w leczeniu podtrzymującym POChP. Uzasadnienie: Trzy randomizowane badania kliniczne wykazały, iż po 24 tygodniach terapii technologia istotnie poprawia czynność płuc w porównaniu z lekami z grupy LAMA u pacjentów z POChP (w stanie od umiarkowanego do bardzo ciężkiego). Porównania pośrednie wykazały podobną skuteczność w porównaniu z leczeniem skojarzonym innym połączeniami LAMA i LABA. |
| PBAC 2014 | Leczenie dorosłych pacjentów, u których nastąpiła stabilizacja choroby w trakcie skojarzonego leczenia LAMA + LABA (w oddzielnych inhalatorach). | PBAC rekomenduje umieszczenie UMEC/VI na wykazie leków refundowanych* we wskazaniu: leczenie POChP u pacjentów u których nastąpiła stabilizacja choroby w trakcie skojarzonego leczenia LAMA + LABA. Zalecenia dot. stosowania: Leku nie należy stosować łącznie z ICS/LABA, lub monoterapią LAMA lub LABA. Lek nie jest refundowany w leczeniu astmy. Lek nie jest wskazany jako początkowe leczenie rozszerzające oskrzela w POChP. * ograniczone wskazaniem klinicznym („Authority required (STREAMLINED)”) Uzasadnienie: Wg PBAC efektywność kosztowa UMEC/VI byłaby akceptowalna jeśli cena zostałaby wyznaczona w oparciu o metodologię zaproponowaną we wniosku ale w porównaniu z nową, niższą ceną bromku aktydyny zamiast tiotropium. Według komitetu u pacjentów, którzy stosują terapię skojarzoną LAMA i LABA (w oddzielnych inhalatorach) stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z korzyściami i oszczędnościami. |
| NCPE 2014 | Jako podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP | Po przeprowadzeniu „szybkiej oceny” (ang. rapid review), NCPE rekomendował nieprzeprowadzenie pełnej oceny farmakoekonomicznej (pozytywna rekomendacja dla objęcia refundacją). |

Uwagi analityków Agencji

1. Brak rekomendacji

W chwili ostatniego przeszukiwania stron internetowych (stan na dzień 09.03.2015 r.) nie były dostępne rekomendacje AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group). Wymieniona organizacja nadal prowadzi postępowanie mające na celu wydanie rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Anoro.

2. Dodatkowe dokumenty

Analicy Agencji w ramach wyszukiwania odnaleźli dodatkowo publikacje niemieckiego IQWiG oraz G-BA. IQWiG w 2014 r. dokonał oceny wielkości dodatkowego efektu UMEC/VI. W grupie dorosłych pacjentów z POChP w st. II oraz dorosłych pacjentów z POChP w st. III lub wyższym z mniej niż 2 zaostrzeniami rocznie stwierdzono brak dowodów na dodatkowy efekt w porównaniu z LABA i/lub LAMA. W grupie dorosłych pacjentów z POChP w st. III lub wyższym z 2 lub więcej zaostrzeniami rocznie stwierdzono brak dowodów na dodatkowy efekt w porównaniu z LABA i/lub LAMA z dodatkowym przyjmowaniem wGKS.

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

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

8. Opinie ekspertów

Brak.

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|-------------------|---|------------------------------|
| Austria | Brak refundacji | Brak refundacji | Brak refundacji |
| Belgia | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Bułgaria | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Cypr | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Czechy | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Dania | 50% - 85% | Refundacja zgodnie z Charakterystką Produktu Leczniczego | Nie |
| Estonia | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Finlandia | Brak refundacji | Brak refundacji | Brak refundacji |
| Francja | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Grecja | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Hiszpania | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Holandia | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Irlandia | 100% | Refundacja zgodnie z Charakterystką Produktu Leczniczego | Nie |
| Islandia | Brak refundacji | Brak refundacji | Brak refundacji |
| Liechtenstein | 100% | Refundacja zgodnie z Charakterystką Produktu Leczniczego | Nie |
| Litwa | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Luksemburg | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Łotwa | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Malta | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Niemcy | 90% | Refundacja zgodnie z Charakterystką Produktu Leczniczego | Nie |
| Norwegia | 100% | Refundacja we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc umiarkowana i ciężka u pacjentów z wartością FEV1<65 | Nie |
| Portugalia | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Rumunia | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Słowacja | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Słowenia | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Szwajcaria | 100% | Refundacja zgodnie z Charakterystką Produktu Leczniczego | Nie |
| Szwecja | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Węgry | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |
| Wie ka Brytania | 100% | Refundacja zgodnie z Charakterystką Produktu Leczniczego | Nie |
| Włochy | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży | Brak w sprzedaży |

Z danych przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Anoro refundowany jest w 7 krajach EU/EFTA (na 30 wskazanych). Warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.01.2015 r., znak PLR.4600.4.2015, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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:

- **Anoro, umeclidyniowy bromek + wilanterol, proszek do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy; kod EAN: 5909991108984.**

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, zwykle postępującym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów.

Nowo proponowany podział POChP uwzględnia nie tylko ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV1, lecz także uwzględnia związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzenia choroby:

- Kategoria A – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci 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 (mało objawowi z niskim ryzykiem);
- Kategoria B – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci 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 (objawowi z niskim ryzykiem);
- Kategoria C – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci 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 (mało objawowi z wysokim ryzykiem);
- Kategoria D – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci 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 (objawowi z wysokim ryzykiem).

Wnioskowana technologia

Anoro zawiera połączenie dwóch substancji czynnych. Są to:

- Wilanterol, będący długo działającym agonistą receptorów beta2-adrenergicznych przeznaczonym do podawania raz na dobę, wykazującym miejscowe działanie rozszerzające oskrzela;
- Umeclidynium, który jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwocholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z 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. Wilanterol należy do grupy LABA, zaś umeclidynium do grupy LAMA. W Polsce obecnie refundowane są następujące długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium i glikopironium z grupy LAMA oraz salmetreol, formoterol i indakaterol z grupy LABA.

Skuteczność kliniczna

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 3 badania kliniczne z randomizacją (Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a, Decramer 2014b), w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym, zawierającym umeclidiniowy bromek i wilanterol (UMEC/VI) w dawce 55/22 µg raz dziennie z tiotropium w dawce 18 µg raz dziennie oraz nieopublikowane badanie DB2116134, w którym wnioskowaną technologię porównywano z produktem złożonym zawierającym w jednym inhalatorze propionian flutykazonu i salmeterol (FP/SAL) w dawce 500/50 µg podawanym dwa razy dziennie.

Dodatkowo, do analizy wnioskodawca włączył cztery badania RCT porównujące UMEC/VI (55/22) względem PLC (DB2114634, Donohue 2013, Maltais 2014a, Maltais 2014b). Przy czym dwa z nich, Maltais 2014a, Maltais 2014b, zostały ukierunkowane na ocenę zmiany czasu wytrzymałości sprawnościowej (exercise endurance time; EET) po 3 godz. od inhalacji leku i opisane zostały przez wnioskodawcę w dodatkowej analizie skuteczności. Ze względu na odmienny cel badania (Maltais 2014a, Maltais 2014b) oraz niezgodny komparator, jakim jest PLC, wymienione publikacje zostały pominięte w niniejszej AWA.

Ponadto w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, wnioskodawca wykorzystał 7 badań porównujących wskazane komparatory z wspólną grupą referencyjną. Były to badania: ENLIGHTEN, SHINE, QUANTIFY, INTRUST-1 oraz INTRUST-2, Tashkin 2009, Vogelmeier 2008.

Wyniki analizy skuteczności

UMEC/VI vs TIO

Wyniki badań w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie: trough FEV1 oraz trough FVC wskazują na poprawę zarówno w grupie UMEC/VI, jak i w grupie TIO. Wyniki metaanalizy wskazują na istotną statystycznie przewagę UMEC/VI nad TIO w zakresie obu powyższych punktów końcowych (dla trough FEV1 MD = 0,10 (95%CI: 0,07; 0,12); dla trough FVC MD = 0,11 (95%CI: 0,07; 0,15)). Ponadto, wyniki metaanalizy wskazują, iż odsetek pacjentów doświadczających wystąpienia efektu bronchodilatacyjnego (wzrost wartości FEV1 o ≥ 100 ml po podaniu leku) po 24 tygodniach terapii był istotnie statystycznie wyższy w grupie UMEC/VI niż w grupie TIO.

Wyniki badania Maleki-Yazdi 2014 wykazały istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji w zakresie poprawy jakości życia mierzonej w skali SGRQ, natomiast w badaniach Decramer 2014a oraz b nie wykazano istotności statystycznej. Wyniki metaanalizy oceniające jakość życia mierzoną w skali SGRQ wykazały znamienność statystyczną, wskazując na przewagę terapii UMEC/VI nad TIO. Różnice w jakości życia w skali EQ-5D nie były istotne statystycznie. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa jakości życia definiowana jako zmiana wartości w skali SGRQ o ≥ 4 pkt, wg wyników badania Maleki-Yazdi 2014 był istotnie statystycznie wyższy w grupie ocenianej interwencji niż w grupie TIO. Wyniki metaanalizy nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami.

Wyniki oceniające częstość stosowania leków ratunkowych po 24 tygodniach terapii wskazały, iż częstość ich stosowania zmniejszyła się w obu analizowanych grupach. Metaanaliza w zakresie tego punktu końcowego wskazała na istotną statystycznie przewagę terapii UMEC/VI nad TIO. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie duszności mierzonej skalą TDI.

W badaniach Decramer 2014a oraz b różnice pomiędzy grupami w zakresie oceny duszności, mierzonej w skali TDI nie osiągnęły istotności statystycznej. Wyniki metaanalizy dla punktu końcowego zaostrzenia POChP w trakcie leczenia wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wyniki przeprowadzonej przez analityków Agencji metaanalizy wskazały na porównywalne ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami).

UMEC/VI vs FP/SAL

Wyniki dla porównywanych grup w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie t-FEV1 osiągnęły istotność statystyczną (MD = 0,09 (95%CI: 0,05; 0,12)). W przypadku pozostałych punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

UMEC/VI vs LAMA + LABA (porównanie pośrednie)

Wyniki analizy wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI a ocenianymi komparatorami w zakresie parametru t-FEV1, parametrów dotyczących jakości życia oraz kontroli objawów choroby. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę UMEC/VI nad IND/GLY dla zmiany t-FVC.

Analiza bezpieczeństwa

UMEC/VI vs TIO

W badaniach Maleki-Yazdi 2014, Decramer 2014a oraz Decramer 2014b odnotowano zbliżone wyniki analizy bezpieczeństwa między grupą UMEC/VI oraz grupą TIO. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 49% pacjentów w grupie UMEC/VI oraz 46% w grupie TIO. W publikacji Decramer 2014a różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść TIO). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 5% osób z obu grup. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 5% osób w grupie UMEC/VI oraz 4% w grupie TIO, a istotne statystycznie różnice wystąpiły w badaniu Decramer 2014b (na korzyść TIO). Liczba zgonów była niska w obu badanych grupach (<1%).

Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych (raportowanych u $\geq 4\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia) znalazły się bóle głowy, u 9% w grupie UMEC/VI oraz 6% w grupie TIO a także zapalenie nosogardzieli, po 7% w obu grupach. Dla większości wyników nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy grupami UMEC/VI, a TIO. Jedynie ból głowy i infekcje dolnych dróg oddechowych występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

W publikacjach Decramer 2014a i Decramer 2014b przedstawiono odsetek pacjentów z ostrym zaostrzeniem POChP o przebiegu ciężkim, który wyniósł 2% w grupie UMEC/VI oraz 1% w grupie TIO.

UMEC/VI vs FP/SAL

W badaniu DB2116134 odnotowano zbliżony odsetek zdarzeń niepożądanych w grupach UMEC/VI oraz FP/SAL. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 28% pacjentów w grupie UMEC/VI oraz u 29% pacjentów z grupy FP/SAL. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wyniósł odpowiednio 2% i 4%, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania raportowano u 2% pacjentów z grupy badanej i 1% z grupy kontrolnej. Częstość raportowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie przekraczała 2%. W ocenie badaczy żadne z raportowanych SAE nie były związane z zastosowanym leczeniem. Odnotowano 1 przypadek nagłego zgonu z powodów sercowych w grupie UMEC/VI, przy czym w opinii badaczy nie był on związany z otrzymaną terapią.

Różnice między liczbą pacjentów, u których odnotowano najczęściej raportowane AEs były niewielkie. Najczęstszym raportowanym AEs były bóle głowy, występujące u 9% pacjentów z grupy UMEC/VI oraz u 7% z grupy FP/SAL.

UMEC/VI vs LAMA + LABA (porównanie pośrednie)

Wyniki analizy wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI a ocenianymi komparatorami w zakresie większości przedstawionych w analizie punktów końcowych. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania, których istotnie statystycznie częściej doświadczali pacjenci stosujący UMEC/VI niż pacjenci stosujący INDA/GLY i TIO + FORM oraz w przypadku infekcji dróg moczowych, gdzie obserwowano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI nad INDA/GLY.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania UMEC/VI w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

UMEC/VI vs LAMA + LABA

Według analizy wnioskodawcy stosowanie UMEC/VI z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych):

- droższe od stosowania TIO+FORM [redacted]
- tańsze od stosowania TIO+SAL [redacted]
- tańsze od stosowania TIO+INDA [redacted]

UMEC/VI vs TIO

Według modelu (CUA) wnioskodawcy, biorąc pod uwagę wyniki z perspektywy wspólnej stosowanie UMEC/VI w porównaniu z TIO wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,1698 QALY przy koszcie wyższym

UMEC/VI vs FP/SAL

Średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL wynosi 61 958,22 zł, w związku z czym koszt wnioskowanej terapii jest droższy

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo, iż terapia UMEC/VI jest bardziej efektywna kosztowo niż komparator (TIO lub FP/SAL) przekracza wartość 50% przy wartościach WTP ok. 24 tys. zł/QALY dla porównania z TIO oraz 31 tys. zł/QALY dla porównania z FP/SAL. Poniżej tych wartości bardziej prawdopodobne jest, iż to komparator będzie bardziej użyteczny kosztowo.

Obliczenia Agencji

Przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy zmianie części parametrów (koszty formoterolu, początkowy efekt kliniczny, koszt zaostreżeń, śmiertelność, roczny spadek FEV1, użyteczności) w stosunku do przejętych przez wnioskodawcę.

Największa zmiana we wnioskowaniu dotyczy porównania UMEC/VI vs TIO+FOR. Według modelu wnioskodawcy, przy uwzględnionych przez analityków Agencji zmianach, stosowanie UMEC/VI z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywnym horyzoncie czasowym jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych) tańsze od stosowania TIO+FOR

Wyniki przeprowadzonych obliczeń wskazują na dużą elastyczność modelu wnioskodawcy i odporność wnioskowania. Dla porównań z TIO oraz FP/SAL pomimo zmian w wielkości uzyskiwanego efektu zdrowotnego i wzrostu wartości współczynnika ICUR wnioskowana technologia pozostaje kosztowo użyteczna w odniesieniu do wskazanego w ustawie o refundacji progu opłacalności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego oraz pacjenta, w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanego produktu leczniczego.

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

Ponadto oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych IND/GLY w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie pacjenta będą wyższe

Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Wyniki wskazują, iż w perspektywie płatnika publicznego oszacowane wydatki będą mniejsze odpowiednio

W perspektywie pacjenta oszacowane wydatki w pierwszym roku refundacji będą wynosić

Obliczenia Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne z uwzględnieniem wielkości dostaw wskazanej we wniosku jako prognozy sprzedaży leku Anoro. Wyniki oszacowań wg modelu Agencji wskazują, iż przy odsetkach zastępowania wGKS/LABA (lub LAMA; wyniki zbliżone) w trzecim roku powyżej 10% wydatki ponoszone przez pacjenta zaczynają przewyższać oszczędności płatnika publicznego (NFZ).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Produkt leczniczy Anoro uzyskał pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych w 2015 roku od instytucji: CADTH oraz SMC, a także w 2014 . od PBAC i NCPE. Na dzień 09.03.2015 r. walijski AWMSG nadal prowadził postępowanie mające na celu wydanie rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Anoro.

Niemieckie IQWiG (we 2014 r.) oraz G-BA (w 2015 r.) dokonały oceny dodatkowego efektu UMEC/VI. Obydwie instytucje wskazały na brak dowodów na dodatkowy efekt UMEC/VI w porównaniu do właściwych w warunkach niemieckich technologii alternatywnych.

11. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

- PTChP 2014 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Górecka D. i in., Pneumonologia i Alergologia Polska 2014, tom 82, nr 3, strony 227–263
- ChPL Anoro Charakterystyka Produktu Leczniczego Anoro (16.06.2014)

Rekomendacje kliniczne

- GOLD 2014 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). www.goldcopd.org/.
- PTChP 2014 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Górecka D. i in., Pneumonologia i Alergologia Polska 2014, tom 82, nr 3, strony 227–263

Badania pierwotne

- Decramer, 2014 Decramer M et al., Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials, *Lancet Respir Med* 2014, Volume 2, No. 6, p472–486, June 2014
- Maleki-Yazdi, 2014 Maleki-Yazdi M et al., Efficacy and safety of umeclidinium/ vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med.* 2014 Dec;108(12):1752-60.
- DB2116134 Singh D et al., Umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) once daily (OD) vs fluticasone/salmeterol combination (FSC) twice daily (BD) in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent COPD exacerbations, *ERJ* September 1, 2014 vol. 44 no. Suppl 58 P290
Dane ze stron: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116134#ps> (dostęp 09.03.2015), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01822899?term=DB2116134&rank=1> (dostęp 09.03.2015)

Rekomendacje refundacyjne

- CADTH 2015 The Canadian Drug Expert Committee (CDEC), umeclidinium bromide/vilanterol trifenate, (Anoro Ellipta — GlaxoSmithKline Inc.), 15.01.2015
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SR0371_Anoro_Ellipta_Jan-23-15.pdf
- SMC 2015 Scottish Medicines Consortium, umeclidinium/vilanterol (Anoro®), 09.02.2015
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/umeclidinium_vilanterol__Anoro__RESUBMISSION_FINAL_Jan_2015_for_website.pdf
- PBAC 2014 Pharmaceutical Benefits Scheme, UMECLIDINIUM+VILANTEROL, umeclidinium (as bromide) 62.5 microgram/actuation + vilanterol (as trifenate) 25 microgram/actuation inhalation: powder for, 30 actuations, Anoro® Ellipta®, GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd, 07.2014
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/umeclidinium-vilanterol-psd-07-2014.pdf>
- NCPE 2014 National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland, Umeclidinium/vilanterol (Anoro®), 10.07.2014 <http://www.ncpe.ie/drugs/umeclidiniumvilanterol-anoro/>
- IQWiG 2014 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Umeclidinium/Vilanterol, 13.10.2014 https://www.iqwig.de/download/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
- G-BA 2015 Gemeinsamer Bundesausschuss, Umeclidinium/Vilanterol, 01.2015
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_BAnz.pdf

Inne

- MZ 20022015 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9)

12. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza kliniczna. Anoro Elipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wersja 1.0. [redacted]
[redacted]. Kraków – grudzień 2014.
- Załącznik 2. Aneks do analizy klinicznej. Anoro Elipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wersja 1.0. [redacted]
[redacted]. Kraków – grudzień 2014.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Anoro Elipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wersja 1.1. [redacted]
[redacted]. Kraków – grudzień 2014 (aktualizacja: luty 2015).
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Anoro Elipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wersja 1.10. [redacted]. Kraków – grudzień 2014 (aktualizacja: luty 2015).

13. Aneks

Tabela 37. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce (stan na 01.03.2015 r.)

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN | UCZ | CHB | CD | WLF | Refundacja* | PO | DŚ |
|---|---|---------------------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|----------------|---------|-------|
| 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu | | | | | | | | | | |
| Fenoterolum | Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę | 200 daw. (10 ml) | 5909990376414 | 20,39 | 21,41 | 25,69 | 18,71 | A | ryczałt | 10,54 |
| Salbutamolium | Aspulmo, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg | 1 poj.a 200 dawek | 5909990848065 | 8,75 | 9,19 | 12,78 | 12,78 | A | ryczałt | 3,20 |
| Salbutamolium | Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg | 1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.) | 5909991106928 | 22,24 | 23,35 | 26,94 | 14,03 | A | ryczałt | 16,11 |
| Salbutamolium | Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg | 1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.) | 5909991107826 | 37,3 | 39,17 | 44,8 | 28,06 | A | ryczałt | 22,07 |
| Salbutamolium | Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg | 1 poj. (200 dawek) | 5909990764150 | 8,82 | 9,26 | 12,85 | 12,85 | A | ryczałt | 3,2 |
| Salbutamolium | Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml | 20 poj.po 2,5 ml | 5909990727414 | 21,6 | 22,68 | 23,52 | 2,81 | A | ryczałt | 23,52 |
| Salbutamolium | Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml | 20 poj.po 2,5 ml | 5909990727513 | 32,4 | 34,02 | 35,69 | 5,61 | A | ryczałt | 33,28 |
| Salbutamolium | Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę | 1 poj.a 200 daw. | 5909990442010 | 9,94 | 10,44 | 14,03 | 14,03 | A | ryczałt | 3,2 |
| Salbutamolium | Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml | 20 amp.a 2,5 ml | 5909990454013 | 14,04 | 14,74 | 15,58 | 2,81 | A | ryczałt | 15,58 |
| Salbutamolium | Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml | 20 amp.a 2,5 ml | 5909990454112 | 17,25 | 18,11 | 19,78 | 5,61 | A | ryczałt | 17,37 |
| Salbutamolium | Ventolin Dysk, proszek do inhalacji, 200 µg | 1 poj.a 60 daw. | 5909990911912 | 16,3 | 17,12 | 19,5 | 8,42 | A | ryczałt | 14,28 |
| 197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego | | | | | | | | | | |
| Salbutamolium | Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5ml | 100 ml | 5909990317516 | 4,86 | 5,10 | 7,13 | 7,13 | A ¹ | ryczałt | 3,20 |
| 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe | | | | | | | | | | |
| Formoterolum | Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 µg | 1 poj.a 120 daw. | 5909990620777 | 101,52 | 106,6 | 120,15 | 114,48 | B | ryczałt | 12,07 |
| Formoterolum | Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg | 60 kaps. | 5909990792924 | 57,67 | 60,55 | 70,09 | 57,24 | B | ryczałt | 16,05 |
| Formoterolum | Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg | 60 kaps. (+ inh.) | 5909991109523 | 47,52 | 49,90 | 59,50 | 59,50 | B | ryczałt | 5,41 |
| Formoterolum | Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg | 60 kaps. (+ inh.) | 5909990614400 | 48,06 | 50,46 | 60,01 | 57,24 | B | ryczałt | 5,97 |
| Formoterolum | Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg | 1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.) | 5909990337446 | 97,09 | 101,94 | 115,54 | 115,54 | B | ryczałt | 6,40 |
| Formoterolum | Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę | 1 szt. (60 daw.) | 5909990445219 | 32,83 | 34,47 | 40,79 | 30,03 | B | ryczałt | 15,33 |
| Formoterolum | Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę | 1 szt. (60 daw.) | 5909990445318 | 41,90 | 44,00 | 53,55 | 53,55 | B | ryczałt | 3,20 |

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

| | | | | | | | | | | |
|--|--|------------------------|------------------------------|--------|--------|--------|--------|---|---------|-------|
| Formoterolum | Oxidil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg | 60 kaps. (+ inh.) | 5909990849000 | 48,57 | 51,00 | 60,55 | 57,24 | B | ryczałt | 6,51 |
| Formoterolum | Oxidil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg | 120 szt. | 5909990996681 | 97,14 | 102 | 115,55 | 114,48 | B | ryczałt | 7,47 |
| Formoterolum | Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg | 120 kaps. | 5909990937981 | 96,12 | 100,93 | 114,48 | 114,48 | B | ryczałt | 6,40 |
| Formoterolum | Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg | 60 kaps. | 5909990975914 | 48,58 | 51,01 | 60,56 | 57,24 | B | ryczałt | 6,52 |
| Indacaterolum | Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg | 30 kaps. + inhalator | 5909990738397 | 97,98 | 102,88 | 112,43 | 57,24 | C | 30% | 72,36 |
| Indacaterolum | Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg | 30 kaps. + inhalator | 5909990738472 | 97,98 | 102,88 | 116,43 | 114,48 | C | 30% | 36,29 |
| Salmeterolum | Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg | 60 kaps. (+ inh.) | 5909991109424 | 49,03 | 51,48 | 61,03 | 57,24 | B | ryczałt | 6,99 |
| Salmeterolum | Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg | 90 kaps. (+ inh.) | 5909991109431 | 73,55 | 77,23 | 89,3 | 85,86 | B | ryczałt | 8,24 |
| Salmeterolum | Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę | 120 dawek | 5909990867653 | 52,02 | 54,62 | 64,17 | 57,24 | B | ryczałt | 10,13 |
| Salmeterolum | Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg | 1 szt. (120 daw.) | 5909990623099 | 69,36 | 72,83 | 82,39 | 57,24 | B | ryczałt | 28,35 |
| Salmeterolum | Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg | 1 szt. (60 daw.) | 5909990437825 | 71,32 | 74,89 | 84,44 | 57,24 | B | ryczałt | 30,4 |
| 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach | | | | | | | | | | |
| Budesonidum + Formoterolum | Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną | 1 poj.a 60 daw. | 5909990882014, 5909990872886 | 62,87 | 66,01 | 75,53 | 58,58 | B | ryczałt | 20,15 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną | 1 inhalator (60 dawek) | 5909991034870 | 63,72 | 66,91 | 78,1 | 78,1 | B | ryczałt | 3,2 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną | 1 inhalator (60 dawek) | 5909991034900 | 63,72 | 66,91 | 78,1 | 78,1 | B | ryczałt | 3,2 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg | 1 poj.a 120 daw. | 5909990906918 | 78 | 81,9 | 93,09 | 78,1 | B | ryczałt | 18,19 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg | 1 szt. (60 daw.) | 5909990832422 | 85,6 | 89,88 | 101,07 | 78,1 | B | ryczałt | 26,17 |
| 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach | | | | | | | | | | |
| Beclometasonum + Formoterolum | Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/dawkę inhalacyjną | 180 daw. (1 poj.) | 5909990054152 | 162 | 170,1 | 186,25 | 176,04 | B | ryczałt | 15,01 |
| Budesonidum + Formoterolum | Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną | 1 poj.a 60 daw. | 5909990882113, 5909990873029 | 72,32 | 75,94 | 85,53 | 58,68 | B | ryczałt | 30,05 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną | 1 inhalator (60 dawek) | 5909991034887 | 81 | 85,05 | 97,8 | 97,8 | B | ryczałt | 3,2 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną | 1 inhalator (60 dawek) | 5909991034924 | 81 | 85,05 | 97,8 | 97,8 | B | ryczałt | 3,2 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg | 1 szt. (120 daw.) | 5909990907014 | 101,65 | 106,73 | 119,48 | 97,8 | B | ryczałt | 24,88 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg | 1 szt. (60 daw.) | 5909990832521 | 108,82 | 114,26 | 127,01 | 97,8 | B | ryczałt | 32,41 |

| 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach | | | | | | | | | | |
|--|---|-------------------------------------|------------------------------|--------|--------|--------|--------|---|---------|-------|
| Budesonidum + Formoterolum | Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną | 1 poj.a 60 daw. | 5909991079314, 5909990873241 | 125,45 | 131,72 | 145,89 | 127,57 | B | ryczałt | 21,52 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną | 1 inhalator (60 dawek) | 5909991034894 | 108 | 113,4 | 127,57 | 127,57 | B | ryczałt | 3,2 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną | 1 inhalator (60 dawek) | 5909991034931 | 108 | 113,4 | 127,57 | 127,57 | B | ryczałt | 3,2 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg | 1 szt. (120 daw.) | 5909990907113 | 155,15 | 162,91 | 177,08 | 127,57 | B | ryczałt | 52,71 |
| Fluticasoni propionas + Salmeterolum | Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg | 1 szt. (60 daw.) | 5909990832620 | 145,52 | 152,8 | 166,97 | 127,57 | B | ryczałt | 42,6 |
| 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole | | | | | | | | | | |
| Beclometasonum | Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną | 1 op. (200 daw.) | 5909990061303 | 36,18 | 37,99 | 49,64 | 49,64 | B | ryczałt | 6,67 |
| Beclometasonum | Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną | 1 op. (200 daw.) | 5909990061440 | 29,05 | 30,50 | 37,29 | 31,79 | B | ryczałt | 8,70 |
| Beclometasonum | Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną | 1 op. (2 poj.po 200 daw.) | 5909990908615 | 60,48 | 63,5 | 73,72 | 63,57 | B | ryczałt | 15,48 |
| Beclometasonum | Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną | 1 op. (2 poj.po 200 daw.) | 5909990908714 | 75,06 | 78,81 | 94,46 | 94,46 | B | ryczałt | 13,33 |
| Budesonidum | Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg | 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer) | 5909991033224 | 62,97 | 66,12 | 76,34 | 63,57 | D | 30% | 31,84 |
| Budesonidum | Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg | 1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer) | 5909991033224 | 62,97 | 66,12 | 76,34 | 63,57 | B | ryczałt | 18,10 |
| Budesonidum | Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg | 1 poj.a 200 daw. | 5909991033248 | 56,70 | 59,54 | 69,76 | 63,57 | D | 30% | 25,26 |
| Budesonidum | Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg | 1 poj.a 200 daw. | 5909991033248 | 56,70 | 59,54 | 69,76 | 63,57 | B | ryczałt | 11,52 |
| Budesonidum | Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg | 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem) | 5909990335169 | 54,00 | 56,70 | 66,92 | 63,57 | D | 30% | 22,42 |
| Budesonidum | Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg | 1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem) | 5909990335169 | 54,00 | 56,70 | 66,92 | 63,57 | B | ryczałt | 8,68 |
| Budesonidum | Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg | 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.) | 5909990335176 | 55,08 | 57,83 | 68,05 | 63,57 | D | 30% | 23,55 |
| Budesonidum | Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg | 1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.) | 5909990335176 | 55,08 | 57,83 | 68,05 | 63,57 | B | ryczałt | 9,81 |
| Budesonidum | Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg | 60 kaps. (+ inh.) | 5909990926213 | 19,00 | 19,95 | 24,88 | 19,07 | D | 30% | 11,53 |
| Budesonidum | Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg | 60 kaps. (+ inh.) | 5909990926213 | 19,00 | 19,95 | 24,88 | 19,07 | B | ryczałt | 9,01 |
| Budesonidum | Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg | 60 kaps. (+ inh.) | 5909990926312 | 32,72 | 34,36 | 42,00 | 38,14 | D | 30% | 15,30 |
| Budesonidum | Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg | 60 kaps. (+ inh.) | 5909990926312 | 32,72 | 34,36 | 42,00 | 38,14 | B | ryczałt | 7,06 |

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

| | | | | | | | | | | |
|--------------|--|-----------------------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|---|---------|-------|
| Budesonidum | Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg | 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy) | 5909990337354 | 42,12 | 44,23 | 51,02 | 31,79 | D | 30% | 28,77 |
| Budesonidum | Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg | 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy) | 5909990337354 | 42,12 | 44,23 | 51,02 | 31,79 | B | ryczałt | 22,43 |
| Budesonidum | Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg | 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy) | 5909990337323 | 63,72 | 66,91 | 77,13 | 63,57 | D | 30% | 32,63 |
| Budesonidum | Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg | 1 poj.a 200 daw. (zest. startowy) | 5909990337323 | 63,72 | 66,91 | 77,13 | 63,57 | B | ryczałt | 18,89 |
| Budesonidum | Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg | 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy) | 5909990337286 | 51,84 | 54,43 | 64,65 | 63,57 | D | 30% | 20,15 |
| Budesonidum | Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg | 1 poj.a 100 daw. (zest. startowy) | 5909990337286 | 51,84 | 54,43 | 64,65 | 63,57 | B | ryczałt | 6,41 |
| Budesonidum | Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną | 1 poj.a 200 daw. | 5909990677313 | 35,62 | 37,40 | 44,19 | 31,79 | D | 30% | 21,94 |
| Budesonidum | Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną | 1 poj.a 200 daw. | 5909990677313 | 35,62 | 37,40 | 44,19 | 31,79 | B | ryczałt | 15,60 |
| Budesonidum | Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną | 1 poj.a 100 daw. | 5909990677412 | 31,86 | 33,45 | 40,24 | 31,79 | D | 30% | 17,99 |
| Budesonidum | Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną | 1 poj.a 100 daw. | 5909990677412 | 31,86 | 33,45 | 40,24 | 31,79 | B | ryczałt | 11,65 |
| Budesonidum | Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg | 1 poj. (z ustn k.) | 5909990335183 | 54,00 | 56,70 | 66,92 | 63,57 | D | 30% | 22,42 |
| Budesonidum | Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg | 1 poj. (z ustn k.) | 5909990335183 | 54,00 | 56,70 | 66,92 | 63,57 | B | ryczałt | 8,68 |
| Budesonidum | Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg | 1 poj. (z komorą inhal.) | 5909990335190 | 55,08 | 57,83 | 68,05 | 63,57 | D | 30% | 23,55 |
| Budesonidum | Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg | 1 poj. (z komorą inhal.) | 5909990335190 | 55,08 | 57,83 | 68,05 | 63,57 | B | ryczałt | 9,81 |
| Ciclesonidum | Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg | 1 poj.a 120 daw. | 5909990212064 | 130,68 | 137,21 | 152,57 | 152,57 | B | ryczałt | 12,80 |
| Ciclesonidum | Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg | 1 poj.a 60 daw. | 5909990218530 | 65,34 | 68,61 | 79,97 | 76,29 | B | ryczałt | 10,08 |
| Ciclesonidum | Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg | 1 poj.a 120 daw. | 5909990212057 | 98,28 | 103,19 | 114,55 | 76,29 | B | ryczałt | 44,66 |
| Ciclesonidum | Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg | 1 poj.a 60 daw. | 5909990218523 | 49,14 | 51,60 | 59,25 | 38,14 | B | ryczałt | 24,31 |
| Fluticasonum | Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg | 120 daw. (1 poj.) | 5909990851317 | 29,16 | 30,62 | 34,41 | 12,71 | B | ryczałt | 24,90 |
| Fluticasonum | Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg | 60 daw. (1 poj.) | 5909990851416 | 32,40 | 34,02 | 38,38 | 15,89 | B | ryczałt | 25,69 |
| Fluticasonum | Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg | 120 daw. (1 poj.) | 5909990851423 | 64,80 | 68,04 | 74,83 | 31,79 | B | ryczałt | 46,24 |
| Fluticasonum | Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg | 60 daw. (1 poj.) | 5909990851515 | 59,40 | 62,37 | 69,16 | 31,79 | B | ryczałt | 40,57 |
| Fluticasonum | Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg | 120 daw. (1 poj.) | 5909990851522 | 112,78 | 118,42 | 128,64 | 63,57 | B | ryczałt | 70,40 |
| Fluticasonum | Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg | 1 poj.a 60 daw. | 5909990484522 | 19,44 | 20,41 | 22,63 | 6,36 | B | ryczałt | 19,47 |
| Fluticasonum | Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg | 1 poj.a 60 daw. | 5909990484621 | 32,40 | 34,02 | 37,81 | 12,71 | B | ryczałt | 28,3 |
| Fluticasonum | Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg | 1 poj.a 60 daw. | 5909990484720 | 64,48 | 67,70 | 74,50 | 31,79 | B | ryczałt | 45,91 |
| Fluticasonum | Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg | 1 poj.a 60 daw. | 5909990484829 | 108,00 | 113,40 | 123,62 | 63,57 | B | ryczałt | 65,38 |
| Fluticasonum | Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg | 60 kaps. (60 daw.) | 5909990785858 | 33,26 | 34,92 | 41,71 | 31,79 | B | ryczałt | 13,12 |
| Fluticasonum | Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg | 60 kaps. (60 daw.) | 5909990785889 | 61,41 | 64,48 | 74,70 | 63,57 | B | ryczałt | 16,46 |

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

| | | | | | | | | | | |
|---|--|-------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|----------------|---------|-------|
| Fluticasonum | Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg | 120 kaps. | 5909990938001 | 61,41 | 64,48 | 74,70 | 63,57 | B | ryczałt | 16,18 |
| Fluticasonum | Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg | 120 kaps. | 5909990938025 | 122,82 | 128,96 | 143,18 | 127,14 | B | ryczałt | 26,12 |
| Mometasonum | Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę | 1 poj.a 60 daw. | 5909991106638 | 86,29 | 90,60 | 101,96 | 76,29 | B | ryczałt | 32,07 |
| 200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach | | | | | | | | | | |
| Budesonidum | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml | 20 amp.a 2 ml | 5909991107925 | 52,92 | 55,57 | 65,63 | 65,63 | A | ryczałt | 3,20 |
| Budesonidum | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml | 20 amp.a 2 ml | 5909991107925 | 52,92 | 55,57 | 65,63 | 65,63 | B | ryczałt | 3,20 |
| Budesonidum | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml | 20 poj.a 2 ml | 5909990445615 | 72,34 | 75,96 | 86,02 | 65,63 | A | ryczałt | 23,59 |
| Budesonidum | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml | 20 poj.a 2 ml | 5909990445615 | 72,34 | 75,96 | 86,02 | 65,63 | B | ryczałt | 23,59 |
| 200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach | | | | | | | | | | |
| Budesonidum | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml | 20 amp. po 2 ml | 5909990826773 | 46,12 | 48,43 | 57,77 | 57,77 | A | ryczałt | 3,2 |
| Budesonidum | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml | 20 amp. po 2 ml | 5909990826773 | 46,12 | 48,43 | 57,77 | 57,77 | B | ryczałt | 3,2 |
| Budesonidum | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml | 20 poj.a 2 ml | 5909990445714 | 64,8 | 68,04 | 77,38 | 57,77 | B | ryczałt | 22,81 |
| Budesonidum | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml | 20 poj.a 2 ml | 5909990445714 | 64,8 | 68,04 | 77,38 | 57,77 | A | ryczałt | 22,81 |
| Fluticasonum | Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2 ml | 10 poj.a 2 ml | 5909990956517 | 30,24 | 31,75 | 37,88 | 28,88 | B | ryczałt | 12,2 |
| 200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach | | | | | | | | | | |
| Budesonidum | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml | 20 amp. po 2 ml | 5909991005733 | 70,2 | 73,71 | 85,58 | 85,58 | A | 30% | 25,67 |
| Budesonidum | Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml | 20 amp. po 2 ml | 5909991005733 | 70,2 | 73,71 | 85,58 | 85,58 | B | ryczałt | 3,2 |
| Budesonidum | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml | 20 poj.a 2 ml | 5909990445813 | 93,94 | 98,64 | 110,51 | 85,58 | A | 30% | 50,6 |
| Budesonidum | Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml | 20 poj.a 2 ml | 5909990445813 | 93,94 | 98,64 | 110,51 | 85,58 | B | ryczałt | 28,13 |
| Fluticasonum | Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2 ml | 10 poj.a 2 ml | 5909990956616 | 73,44 | 77,11 | 88,98 | 85,58 | B | ryczałt | 6,6 |
| 200.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu | | | | | | | | | | |
| Fenoterolum + Ipratropii bromidum | Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml | 20 ml (but.) | 5909990101917 | 18,36 | 19,28 | 22,94 | 13,66 | B ² | ryczałt | 14,95 |
| Fenoterolum + Ipratropii bromidum | Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną | 1 poj.a 200 dawek | 5909990917815 | 24,84 | 26,08 | 30,81 | 20,9 | B | 30% | 16,18 |
| Ipratropii bromidum | Atrotil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg | 10 ml (200 daw.) | 5909991185879 | 15,4 | 16,17 | 20,9 | 20,9 | B | ryczałt | 3,56 |
| Ipratropii bromidum | Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml | 20 ml | 5909990322114 | 11,61 | 12,19 | 15,11 | 10,45 | B ² | ryczałt | 7,86 |
| Ipratropii bromidum | Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg | 10 ml (200 daw.) | 5909990999019 | 20,55 | 21,58 | 26,31 | 20,9 | B ² | ryczałt | 8,97 |
| Ipratropii bromidum | Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml | 20 amp.a 1 ml | 5909990977710 | 11,34 | 11,91 | 14,83 | 10,45 | B ² | ryczałt | 7,58 |
| Ipratropii bromidum | Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml | 20 amp.a 2 ml | 5909990977727 | 22,68 | 23,81 | 28,54 | 20,9 | B ² | ryczałt | 11,2 |

| 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe | | | | | | | | | | |
|--|---|--|---------------|--------|--------|--------|--------|----------------|---------|-------|
| Glycopyrronii bromidum | Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg | 30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator | 5909991000882 | 115,83 | 121,62 | 136,41 | 136,41 | C | ryczałt | 40,92 |
| Tiotropii bromidum | Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną | 30 kaps. (blis.) | 5909990985111 | 119,84 | 125,83 | 140,62 | 140,62 | A | 30% | 42,19 |
| Tiotropii bromidum | Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną | 30 kaps. (blis.) | 5909990985111 | 119,84 | 125,83 | 140,62 | 140,62 | E | ryczałt | 3,20 |
| Tiotropii bromidum | Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną | 30 kaps. (blis. + Handihaler) | 5909990985128 | 125,19 | 131,45 | 146,24 | 140,62 | A | 30% | 47,81 |
| Tiotropii bromidum | Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną | 30 kaps. (blis. + Handihaler) | 5909990985128 | 125,19 | 131,45 | 146,24 | 140,62 | E | ryczałt | 8,82 |
| Tiotropii bromidum | Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną | 1 wkł.po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat | 5909990735839 | 124,11 | 130,32 | 145,11 | 140,62 | F | 30% | 46,68 |
| 202.0, Wziewne kromony | | | | | | | | | | |
| Natrii cromoglicas | Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml | 50 amp.a 2 ml | 5909990375318 | 32,4 | 34,02 | 41,62 | 41,62 | B | ryczałt | 3,20 |
| 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu | | | | | | | | | | |
| Theophyllinum | Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg | 30 tabl. (3 blis.po 10 szt.) | 5909990665419 | 5,4 | 5,67 | 7,44 | 6 | A ¹ | ryczałt | 4,64 |
| Theophyllinum | Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg | 30 kaps. (3 blis.po 10 szt.) | 5909990450114 | 6,48 | 6,8 | 8,22 | 4,8 | A ¹ | ryczałt | 6,62 |
| Theophyllinum | Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg | 30 kaps. (3 blis.po 10 szt.) | 5909990450213 | 8,64 | 9,07 | 11,16 | 7,2 | A ¹ | ryczałt | 7,16 |
| Theophyllinum | Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg | 50 tabl. | 5909990261215 | 8,42 | 8,84 | 12 | 12 | A ¹ | ryczałt | 4 |
| Theophyllinum | Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg | 50 tabl. (5 blis.po 10 szt.) | 5909990803910 | 6,31 | 6,63 | 8,4 | 6 | A ¹ | ryczałt | 5,6 |
| Theophyllinum | Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg | 50 tabl. (5 blis.po 10 szt.) | 5909990149926 | 8,51 | 8,94 | 12,09 | 12 | A ¹ | ryczałt | 4,09 |
| 204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych | | | | | | | | | | |
| Montelukastum | ApoMontessan, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909990933648 | 17,6 | 18,48 | 24,18 | 24,18 | B | 30% | 7,25 |
| Montelukastum | Astmodil, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909990881734 | 20,52 | 21,55 | 27,25 | 27,25 | B | 30% | 8,18 |
| Montelukastum | Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg | 28 tabs. | 5909990881758 | 11,88 | 12,47 | 15,53 | 11,43 | B | 30% | 7,53 |
| Montelukastum | Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg | 28 tabs. | 5909990881772 | 14,04 | 14,74 | 18,37 | 14,29 | B | 30% | 8,37 |
| Montelukastum | Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg | 28 tabl. (4 blis.po 7 szt.) | 5909990668120 | 15,12 | 15,88 | 19,51 | 14,29 | B | 30% | 9,51 |
| Montelukastum | Milukante, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. (4 blis.po 7 szt.) | 5909990668137 | 22,68 | 23,81 | 29,51 | 28,58 | B | 30% | 9,5 |
| Montelukastum | Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg | 28 szt. | 5909990668144 | 13,99 | 14,69 | 17,75 | 11,43 | B | 30% | 9,75 |

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

| | | | | | | | | | | |
|---------------|--|------------------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|---|-----|-------|
| Montelukastum | Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990662647 | 14,58 | 15,31 | 18,94 | 14,29 | B | 30% | 8,94 |
| Montelukastum | Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990662685 | 13,99 | 14,69 | 17,75 | 11,43 | B | 30% | 9,75 |
| Montelukastum | Monkasta, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990671243 | 21,6 | 22,68 | 28,38 | 28,38 | B | 30% | 8,51 |
| Montelukastum | Montelukast Aurobindo, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909991088255 | 17,6 | 18,48 | 24,18 | 24,18 | B | 30% | 7,25 |
| Montelukastum | Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg | 28 tabl. | 5909990871650 | 8,21 | 8,62 | 11,68 | 11,43 | B | 30% | 3,68 |
| Montelukastum | Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg | 28 tabl. | 5909990871766 | 10,15 | 10,66 | 14,29 | 14,29 | B | 30% | 4,29 |
| Montelukastum | Montelukast Bluefish, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909990871858 | 18,36 | 19,28 | 24,98 | 24,98 | B | 30% | 7,49 |
| Montelukastum | Montelukast Sandoz, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909990780266 | 25,92 | 27,22 | 32,92 | 28,58 | B | 30% | 12,91 |
| Montelukastum | Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg | 28 tabl. | 5909990803743 | 14,47 | 15,19 | 18,24 | 11,43 | B | 30% | 10,24 |
| Montelukastum | Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg | 28 tabl. | 5909990803767 | 16,2 | 17,01 | 20,64 | 14,29 | B | 30% | 10,64 |
| Montelukastum | Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg | 28 tabl. (blist.) | 5909990671052 | 16,2 | 17,01 | 20,07 | 11,43 | B | 30% | 12,07 |
| Montelukastum | Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg | 28 tabl. (blist.) | 5909990671076 | 16,42 | 17,24 | 20,87 | 14,29 | B | 30% | 10,87 |
| Montelukastum | Promonta, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. (blist.) | 5909990671090 | 21,55 | 22,63 | 28,33 | 28,33 | B | 30% | 8,5 |
| Montelukastum | Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg | 28 tabl. | 5909991007263 | 7,13 | 7,49 | 10,56 | 10,56 | B | 30% | 3,17 |
| Montelukastum | Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg | 28 tabl. | 5909991007270 | 8,91 | 9,36 | 12,99 | 12,99 | B | 30% | 3,9 |
| Montelukastum | Romilast, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. | 5909991007300 | 17,82 | 18,71 | 24,41 | 24,41 | B | 30% | 7,32 |
| Montelukastum | Symlukast 10, tabl. powl., 10 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990697939 | 18,36 | 19,28 | 24,98 | 24,98 | B | 30% | 7,49 |
| Montelukastum | Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990697762 | 8,1 | 8,51 | 11,57 | 11,43 | B | 30% | 3,57 |
| Montelukastum | Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg | 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990697892 | 10,15 | 10,66 | 14,29 | 14,29 | B | 30% | 4,29 |

* Zakres wskazań objętych refundacją

A – We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;

A¹ – **Zakres wskazań objętych refundacją:** We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; **Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją:** bradykardia u dzieci do 18 roku życia;

A² – **Zakres wskazań objętych refundacją:** We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; **Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją :** Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci

B – Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli;

B¹ – **Zakres wskazań objętych refundacją:** Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; **Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją :** Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci;

B² – **Zakres wskazań objętych refundacją:** Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli . **Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją:** Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych

C – Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia

D – **Zakres wskazań objętych refundacją:** - ; **Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją :**Wirusowe zapalenie krtani u dzieci

E – Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową

F – Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące