



**Rekomendacja nr 21/2015
z dnia 23 marca 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Spiriva
Respimat, tiotropium bromide, roztwór do inhalacji,
2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, 1 wkład po 30 dawek
leczniczych (60 dawek odmierzonych)+ 1 inhalator Respimat, jako
dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym
u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni
wziewnymi glikokortykosteroidami (≥ 800 μg budesonidu na dobę
lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu)
w skojarzeniu z długo działającymi $\beta 2$ -agonistami, i u których
wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim
roku**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat, tiotropium bromide, roztwór do inhalacji, 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, 1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych)+ 1 inhalator Respimat, EAN 5909990735839, jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami (≥ 800 μg budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi $\beta 2$ -agonistami, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, oraz uwzględniając wyniki oceny technologii medycznej, które wskazują na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do kosztów wnioskowanej terapii w populacji docelowej nie rekomenduje finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Mechanizm działania wnioskowanej technologii prowadzi do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli, nie modyfikuje przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych. GINA (Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy) wskazując sposób postępowania w ciężkiej astmie wymienia tę interwencję, jako dodatkową opcję terapeutyczną poprawiającą funkcje płuc u



pacjentów z trwałym ograniczeniem przepływu powietrza do płuc, wśród innych opcji, które są obecnie dostępne i finansowane przez płatnika publicznego w naszym kraju.

Określenie wielkości populacji docelowej pacjentów jest trudne do oszacowania. Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących odsetka chorych z astmą ciężką i trwałym ograniczeniem przepływu płucnego. Efektywność terapii związana jest ze stopniem kontroli choroby i polega na ograniczeniu procesu zapalnego i rozwoju obturacji, a wynika m.in. ze współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania zaleceń lekarza.

Wartość możliwych do uzyskania korzyści zdrowotnych, wynikająca jedynie z ograniczenia liczby zaostrzeń choroby, jest niewspółmierna do wysokości przewidywanych kosztów, które obciążąby budżet płatnika publicznego w wyniku objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

Prognoza wpływu na budżet płatnika decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii wskazuje na wzrost zużycia leków, a także na wzrost wydatków na leczenie zarówno w scenariuszu aktualnym (z 421 mln zł w 2015 do 480 mln zł w 2017 roku), jak i w scenariuszu nowym (z 420 mln zł do 487 mln zł). Stąd można się spodziewać dalszego wzrostu kosztów.

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

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Spiriva Respimat, tiotropium bromide, roztwór do inhalacji, 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, 1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych)+ 1 inhalator Respimat, EAN 5909990735839, jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami (≥ 800 μg budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z 30% poziomem odpłatności, w ramach grupy limitowej: *201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe.*

Proponowana cena zbytu netto wynosi .

Problem zdrowotny

Opis problemu

Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy (ang. *Global Initiative for Asthma* – GINA) definiuje astmę jako heterogenną chorobą zwykle cechującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych w czasie którego istotną rolę odgrywa wiele rodzajów komórek oraz ich elementów. Przewlekłe zapalenie związane jest z nadreaktywnością dróg oddechowych i może prowadzić do ponawiającego się świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu zwłaszcza w nocy lub rano, o zmiennej częstości i nasileniu, co jest związane z różnego stopnia zaburzeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

Astmę można klasyfikować zależnie od etiologii, stopnia kontroli choroby (stanowiącego podstawowy podział, na podstawie którego wydawana jest decyzja terapeutyczna), stopnia zaawansowania choroby.

Wśród najczęściej występujących fenotypów astmy wymienia się: astmę alergiczną i niealergiczną; astmę o późnym początku, astmę z utrwaloną obturacją oskrzeli, astmę współistniejącą z otyłością (u niektórych otyłych chorych objawy astmy są bardzo nasilone pomimo małego nasilenia eozynofilowego zapalenia w ścianie oskrzeli).

Wśród celów leczenia astmy wymienia się osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów, utrzymanie normalnej aktywności życiowej, w tym zdolności podejmowania wysiłku fizycznego, utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, zapobieganie zaostrzeniom astmy, unikanie skutków niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych, niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy.

W procesie leczenia istotnym czynnikiem jest uzyskanie współpracy pacjenta oraz m. in. identyfikacja czynników ryzyka i zmniejszenie ekspozycji na te czynniki; leczenie zaostrzeń astmy; postępowanie w sytuacjach szczególnych.

Leczenie astmy zależy przede wszystkim od ciężkości i stopnia jej kontroli.

Obecnie według GINA 2014 wyróżnia się stadia choroby dopiero po wielomiesięcznej terapii, gdy zostanie ustalony poziom jej intensywności konieczny do uzyskania kontroli astmy:

- astma lekka – kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 1. lub 2. - stosowaniem niskich dawek wGKS, antagonistów receptora leukotrienowego lub kromonów;
- astma umiarkowana – kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 3. - stosowaniem niskich dawek wGKS/LABA;
- astma ciężka – do uzyskania kontroli konieczne jest stosowanie leczenia w stopniu 4. lub 5. - wysokich dawek wGKS/LABA, lub
- astma pozostaje niekontrolowana pomimo takiego leczenia.

Rokowanie

Astma może pojawić się w każdym wieku, a jeśli rozpoczyna się w wieku dorosłym, częściej jest niealergiczną i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń mogących prowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma skutkuje postępującą, nieodwracalną obturacją oskrzeli. W przebiegu astmy może dojść do rozedmy płuc i zespołu przewlekłego serca płucnego.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

W latach 2006-2008 wykonano badanie epidemiologiczne ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) wśród 20 454 osób z populacji ogólnej. W oparciu o kryteria GINA rozpoznano astmę u 10,6% badanych. Współczynnik śmiertelności w Polsce z powodu astmy wynosi od 5 do 10% na 10 tys. chorych i jest to jeden z najwyższych wskaźników w Europie.

Nie odnaleziono danych odnoszących się do zapadalności na astmę ani w Polsce ani w Europie.

Przedmiotem oceny w ramach przedmiotowego zlecenia jest populacja dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami (≥ 800 μg budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.

Alternatywna technologia medyczna

W wytycznych praktyki klinicznej zaleca się stosowanie różnych leków w zależności od stopnia kontroli choroby.

Poszczególne wytyczne różnią się między sobą liczbą stopni kontroli astmy, niemniej jednak we wszystkich wytycznych zaleca się stosowanie szeregu leków w różnych skojarzeniach.

Schemat wdrożonego leczenia powinien być uzależniony od aktualnego stopnia kontroli astmy oraz dotychczasowego leczenia. Wyróżnia się pięć stopni leczenia ze wskazaniem na odpowiednie leki kontrolujące chorobę zależnie od stopnia. Oprócz leczenia doraźnego wymienia się dla:

- I stopnia kontroli choroby leczenie kontrolujące (przewlekłe) – terapia glikokortykosteroidami wziewnymi w małej dawce (lek II wyboru);
- II stopnia leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w małej dawce (I wyboru), antagonistą receptora leukotrienowego i teofilina w małej dawce (II wyboru);
- III stopnia leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w małej dawce + długodziałający β -2-mimetyk wziewny (I wyboru), glikokortykosteroid wziewny w średniej lub dużej dawce, lub glikokortykosteroid wziewny w małej dawce + antagonistą receptora leukotrienowego, lub glikokortykosteroid wziewny w małej dawce + teofilina (II wybór);
- IV stopnia leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w średniej lub dużej dawce + długodziałający β -2-mimetyk wziewny (I wyboru), glikokortykosteroid wziewny w dużej dawce + antagonistą receptora leukotrienowego lub glikokortykosteroid wziewny w dużej dawce + teofilina (II wyboru);
- V stopnia leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w średniej lub dużej dawce + długodziałający β -2-mimetyk wziewny + leczenie dodatkowe (np. anty-IgE) (I wyboru) oraz należy uwzględnić glikokortykosteroid doustny w małej dawce (II wyboru).

Postępowanie w ciężkiej astmie *GINA 2014*

Niewielu pacjentów wykazuje całkowitą niewrażliwość na leczenie GKS, dlatego też pozostają one podstawą terapii trudnych do kontroli postaci astmy. Dodatkowe opcje terapeutyczne obejmują:

- optymalizację dawki wGKS/LABA – część pacjentów odpowie na wyższe niż zalecane dawki leków. Wiąże się to ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Po opanowaniu choroby należy stopniowo zmniejszać dawkę leków;
- doustne GKS – pacjenci z ciężką astmą mogą odnosić korzyści z terapii podtrzymującej doustnymi GKS, jednak należy wziąć pod uwagę możliwe działania niepożądane. Jeżeli pacjent będzie leczony ≥ 3 miesięcy, należy przeprowadzić szczegółowe konsultacje oraz w miarę potrzeb stosować leczenie osteoprotekcyjne;
- terapia dodatkowa bez fenotypowania – inne leki kontrolujące chorobę takie jak teofilina i LTRA pomimo, że są zalecane w ciężkich postaciach astmy, pojawiają się w niewielu badaniach, przez co nie ma pewności co do ich skuteczności. U pacjentów z niekontrolowanymi objawami i trwałym ograniczeniem przepływu powietrza do płuc, pomimo stosowania wysokich dawek wGKS i LABA, dodatkowa terapia z zastosowaniem tiotropium poprawia funkcje płuc.

W aktualnym Obwieszczeniu MZ znajdują się leki kontrolujące przebieg choroby przeznaczone do regularnego przyjmowania w farmakologicznej terapii astmy: wGKS (wziewne glikokortykosteroidy), LABA (ang. *long acting β -agonists*, długo działający agoniści receptorów β -adrenergicznych), leki przeciwlukotrienowe, metyloksantyny o przedłużonym działaniu, kromony; leki przyjmowane doraźnie: SABA (ang. *short-acting β 2-agonists*, krótkodziałający agoniści receptorów β -adrenergicznych), SAMA (ang. *short-acting muscarinic antagonist*, krótko działający antagoniści receptora muskarynowego), dGKS (doustne glikokortykosteroidy) i inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostrzenia astmy; dodatkowe leki stosowane w astmie ciężkiej (dGKS, monoklonalne przeciwciała anty Ig-E).

Wobec powyższego we wnioskowanej populacji należy rozważyć możliwość stosowania, jako technologii alternatywnych refundowanych leków z grupy doustnych GKS, metyloksantyn, LTRA, optymalizację dawki wGKS/LABA, omalizumabu.

Wnioskodawca w analizach jako komparator dla zastosowania bromku tiotropium (należącego do leków typu LAMA), jako terapii *add-on* (dodanej) do SOC (ang. *standard of care*, standardowej terapii) w leczeniu pacjentów z astmą trudną do terapii, przyjął PLC + SOC.

Opis wnioskowanego świadczenia

Bromek tiotropium (TIO) jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, którego działanie prowadzi do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli.

Poza wskazaniem wnioskowanym tiotropium jest zarejestrowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 lutego 2015 r., produkt Spiriva Respimat jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanej grupy limitowej we wskazaniu „Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące” z 30% poziomem odpłatności (data wydania decyzji refundacyjnej: 01 stycznia 2015 r.)

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tiotropium, jako terapii dodanej (ang. *add-on*) do stosowanego dotychczas leczenia (SOC - terapii standardowej) w porównaniu z placebo (PLC + SOC) przeprowadzono na podstawie 3 wieloośrodkowych podwójnie zaślepionych badań pierwotnych (dwa w schemacie grup równoległych, jedno badanie typu *cross-over* bez okresu *wash-out*), opisanych w 2 publikacjach (*PrimoTinA1*, *PrimoTinA2* (publikacja *Kerstjens 2012*) i *Kerstjens 2011*):

- ocenionych na 4-5/5 w skali Jadad;
- prowadzonych na łącznej populacji 1 019 dorosłych pacjentów;
- z okresem obserwacji: 24 – 48g.;
- z hipotezą *superiority* dla punktu końcowego FEV_{1 peak}

Skuteczność (kliniczna i praktyczna)

Badanie *Kerstjens 2011* – 8 tyg. leczenia dla każdej z interwencji TIO 5 µg + SOC vs PLC + SOC

Przewagę istotną statystycznie na korzyść stosowania tiotropium pomiędzy badanymi grupami wykazano dla:

- wartość FEV_{1 peak} [MD=139 (95% CI: 96; 181), p<0,001],
- wartość FEV_{1 trough} [MD=86 (95% CI: 41; 132), p<0,001],
- domowa wartość wieczornego FEV₁ [MD= -0,06 (SD=0,19), p=0,0018] – porównanie PLC + SOC vs TIO 5 µg + SOC,
- pole pod krzywą FEV_{1 AUC_(0-3h)} [MD=126 (95% CI: 87; 165), p<0,001],
- pole pod krzywą FEV_{1 AUC_(0-24h)} [MD=86 (95% CI: 35; 138), p=0,001],
- wartość FVC *peak* [MD=121 (95% CI: 67; 175), p<0,001],
- wartość FVC *trough* [MD=127 (95% CI: 67; 187), p<0,001],

- pole pod krzywą FVC AUC_(0-3h) [MD=116 (95% CI: 69; 163), p<0,001],
- poranna wartość PEF [MD=7,9 (95% CI: 1,2; 14,7), p=0,02],
- wieczorna wartość PEF [MD=14,7 (95% CI: 6,8; 22,5), p<0,001],
- jakość życia wg Mini- AQLQ- strefa emocjonalna [MD=0,21 (95% CI: 0,04; 0,38), p=0,02]. Mini-Asthma Quality of Life Questionnaire (Mini-AQLQ)

Badania PrimoTinA1 i PrimoTinA2 – 24 tyg. leczenia TIO 5 µg + SOC vs PLC + SOC

Przewagę istotną statystycznie pomiędzy badanymi grupami na korzyść stosowania tiotropium wykazano dla:

- wartość FEV_{1 peak} [WMD= 121,58 (95% CI: 76,01; 167,15), p<0,0001],
- wartość FEV_{1 trough} [WMD= 100,08 (95% CI: 58,05; 142,11), p<0,0001],
- wartość FVC peak [WMD= 91,5 (95% CI: 32,46; 150,54), p=0,0024],
- wartość FVC trough [WMD= 121,47 (95% CI: 65,46; 177,49), p<0,0001],
- poranna wartość PEF [WMD= 22,41 (95% CI: 16,16; 28,65), p<0,0001],
- wieczorna wartość PEF [WMD= 25,84 (95% CI: 19,43; 32,26), p<0,0001],
- kontrola objawów astmy wg ACQ [WMD= -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08), p=0,0001] - nie osiągnięto minimalnej istotnej klinicznie różnicy pomiędzy grupami,
- jakość życia wg AQLQ [WMD=0,11 (95% CI: 0,003; 0,21), p=0,043].

Badania PrimoTinA1 i PrimoTinA2 – 48 tyg. leczenia TIO 5 µg + SOC vs PLC + SOC

Przewagę istotną statystycznie pomiędzy badanymi grupami na korzyść stosowania tiotropium wykazano dla:

- Wartość FEV_{1 peak} [WMD= 113,05 (95% CI: 35,63; 190,46), p=0,0042],
- Wartość FEV_{1 trough} [WMD= 68,23 (95% CI: 25,13; 111,32), p=0,0019],
- Wartość FVC peak [WMD= 119,53 (95% CI: 59,25; 179,81), p=0,0001],
- Wartość FVC trough [WMD= 91,74 (95% CI: 34,49; 148,99), p=0,0017],
- Poranna wartość PEF [WMD= 17,10 (95% CI: 10,75; 23,44), p<0,0001],
- Wieczorna wartość PEF [WMD= 23,52 (95% CI: 17,00; 30,05), p<0,0001],
- Czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby [HR= 0,79 (95% CI: 0,62; 1,00), p=0,03],
- ≥ 1 ciężkie zaostrzenie choroby / pacjenta w ciągu roku [HR= 0,80, p<0,05],
- ≥ 1 pogorszenia choroby / pacjenta w ciągu roku [HR= 0,76, p<0,001],
- ≥ 1 epizod pogorszenia choroby [OR= 0,58, p<0,001].

Do oceny skuteczności praktycznej stosowania tiotropium wykorzystano retrospektywne badanie prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej *Abadoglu 2014*, będące retrospektywną analizą rekordów medycznych 633 pacjentów z astmą leczonych w latach 2003-2011, spośród których wybrano do analizy rekordy 64 pacjentów z ciężką astmą, u których terapia wGKS w wysokich dawkach (≥ 800 mg budezonidu lub równoważną dawką innego leku) + LABA nie poprawiła czynności płuc i została uznana, jako astma z nieodwracalną niedrożnością dróg oddechowych:

- średni czas stosowania TIO, jako terapii dodanej wynosił 8,3 +/- 0,5 mies.;
- okres obserwacji przed i po terapii TIO 12 mcy.

Różnice istotnie statystyczne na korzyść stosowania tiotropium przez 12 mies. jako terapii dodanej do SOC w porównaniu do stanu sprzed 12 mies. – przed rozpoczęciem badania, uzyskano dla:

- redukcji liczby wizyt na oddziale ratunkowym (p=0,002),
- liczby hospitalizacji (p=0,002),
- liczby ostrych ataków astmy (p<0,05),
- obniżenia wartości parametru FEV₁ (p<0,05),
- obniżenia wartości parametru FVC (p=0,001),
- obniżenia dawki przyjmowanych GKS (p=0,001),

- liczby stosowanych kursów dGKS ($p < 0,05$),
- liczby antybiotyków przyjmowanych z powodu infekcji górnych dróg oddechowych ($p = 0,001$),
- liczby pacjentów z astmą dobrze i częściowo kontrolowaną ($0,003$),
- liczby pacjentów z astmą niekontrolowaną ($p = 0,003$).

Różnica nie była istotna statystycznie dla punktu końcowego.

- pacjenci stosujący dodatkowo leki antyleukotrienowe.

Ocena bezpieczeństwa (kliniczna i praktyczna)

Badania *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*

Różnice istotne statystycznie na korzyść tiotropium pomiędzy badanymi grupami TIO 5µg + SOC vs PLC + SOC podczas 48 tyg. leczenia osiągnięto dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem [RR= 0,92 (95% CI: 0,85; 0,99), $p = 0,02$],
- działania niepożądane występujące u ≥ 2 % pacjentów:
 - astma [RR= 0,79 (95% CI: 0,68; 0,91), $p = 0,001$],
 - spadek PEF [RR= 0,76 (95% CI: 0,60; 0,97), $p = 0,02$],
 - bezsenność [RR=0,25 (95% CI: 0,06; 0,98), $p = 0,05$].

Różnicę istotną statystycznie na niekorzyść tiotropium pomiędzy badanymi grupami osiągnięto dla punktu końcowego:

- działania niepożądane występujące u ≥ 2 % pacjentów – alergiczny nieżyt nosa, [RR= 4,36 (95% CI: 1,27; 14,95), $p = 0,02$].

Porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami były: nieprawidłowości w wartościach ciśnienia krwi, parametrów laboratoryjnych, pulsu oraz wyników badań EKG.

Badanie *Kerstjens 2011*

Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami TIO 5µg + SOC vs PLC + SOC podczas 8 tyg. leczenia w zakresie: utraty pacjentów ogółem; utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty pacjentów z powodu nasilenia astmy, utraty pacjentów z powodu braku dyscypliny, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz innych zdarzeń niepożądanych.

Według informacji przedstawionej w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu Spiriva Respimat do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem tiotropium, niezależnie od wskazania, należą: zawroty i ból głowy, bezsenność, kołatanie serca, kaszel, zapalenie gardła, dysfonia, skurcz oskrzeli, suchość błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa:

- *Prescrire 2014* - możliwość wystąpienia dezorientacji lub zaburzeń zachowania (niepokój, drażliwość, agresywność) u pacjentów przyjmujących leki rozszerzające oskrzela (w tym tiotropium).
- *Prescrire 2008*, *Prescrire 2010*, *Prescrire 2014a*, *Prescrire 2011* – obserwacje zgłoszone u pacjenci z POChP (przewlekła obstrukcyjna choroba płuc): zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia, udaru, zawału mięśnia sercowego oraz śmierci z powodów sercowo-naczyniowych; zgodnie z aktualną ChPL produkt leczniczy Spiriva Respimat należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami rytmu serca.

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

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

Badanie zostało przeprowadzone na populacji około 3,5 tys. pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, bez demencji na początku badania, w ponad 7-letnim horyzoncie czasowym (kumulatywna 10-letnia obserwacja) Incydenty demencji i choroby Alzheimera oceniano przy użyciu standardowych kryteriów diagnostycznych. Najczęściej stosowanymi grupami leków antycholinergicznymi były trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, i leki przeciwmuskarynowe stosowane w celu złagodzenia objawów alergii, bezsenności, stanów lękowych, depresji i nadmiernej aktywności pęcherza. Nie oceniano w tym badaniu wpływu leków stosowanych w leczeniu astmy i POCHP, ale ze względu na mechanizm działania nie można wykluczyć podobnego wpływu również leków stosowanych w przedmiotowym wskazaniu.

Podsumowując, oceniony w badaniach efekt zdrowotny (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) tiotropium może nie mieć przełożenia na poprawę zdrowotności pacjentów w rzeczywistości klinicznej z uwagi na:

- Ocenę w badaniach głównie drugorzędowych punktów końcowych (tzw. surogaty). Wnioskodawca nie wskazał przy tym na związek surogatów z klinicznie istotnymi punktami końcowymi o znamionym znaczeniu dla pacjenta i wpływającymi na poprawę jakości życia.

Odnośząc się do oparcia oceny skuteczności leczenia na zastępczym punkcie końcowym należy podkreślić, iż stanowisko w tej kwestii przedstawiła 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.

- Trudności w przełożeniu definicji populacji docelowej pacjentów, która zostanie poddana leczeniu na wyekstrahowane grupy, (występowanie poszczególnych postaci astmy oskrzelowej vs stopnie kontroli choroby).
- Szczegółową analizę włączonych badań wskazującą szereg zastrzeżeń i trudności w interpretacji wyników z uwagi na:
 - brak okresu wash-out we włączonym do analizy badaniu typu cross-over (Kerstjens 2011) podważa wiarygodność uzyskanych wyników mających dowieść poprawy parametrów spirometrycznych;
 - niespełnienie kryteriów włączenia dla populacji pacjentów Kerstjens 2011 w odniesieniu do zaostrzenia; równocześnie ograniczono populację wykluczając pacjentów z niedawnym zaostrzeniem, podczas gdy w populacji docelowej są pacjenci z trudną do kontroli chorobą, co wpływa na wiarygodność zewnętrzną badania;
 - wnioskowanie w oparciu o badanie na niewielkiej populacji (Kerstjens 2011, N=107 pacjentów);
 - niezachowanie reguły ITT w badaniach *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2* podczas, gdy zaprojektowano je dla hipotezy *superiority*.
 - populacja będąca przedmiotem obserwacji w tych badaniach była zawężona do obejmującej pacjentów bez obturacji, ze względu na dodatkowe kryterium w postaci limitów wyników dla czynności płuc. Wyniki tych badań nie powinny być uogólniane na całą populację pacjentów, przyjmujących wGKS w skojarzeniu z LABA. Populacja ta przyjmowała również inne leki wskazane przez wytyczne *GINA* do terapii ciężkiej astmy.

- trudne w interpretacji i niezrozumiałe znaczenie zdarzenia niepożądanego zdefiniowanego jako „astma” w ramach „zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 2\%$ pacjentów” w badaniach *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2*;
- trudne do oszacowania i weryfikacji liczebności grup dla badań *PrimoTinA1* i *PrimoTinA2* i dostępne tylko dane skumulowane (sumę liczebności grupy, w której stosowana była oceniana interwencja i PLC, lub wynik przedstawiany był z podziałem populacji na interwencje – jako sumy liczebności grup, w których stosowano tę samą interwencję w obu badaniach). Dodatkowo, dane dot. liczebności grup zamieszczone na stronie rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* dla większości punktów końcowych nie odpowiadały danym przedstawionym w publikacji;
- wyniki dla poszczególnych punktów końcowych podawane były już jako różnice średnich, bez możliwości oceny wyników pojedynczych interwencji, które pozwoliłyby na oszacowanie siły pojedynczych interwencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Ocenę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie porównania bromku tiotropium, jako terapii *add-on* do standardowej terapii (SOC) zawierającej wysokie dawki wGKS w skojarzeniu z LABA vs standardowa terapia (SOC), w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (płatnika i pacjenta), w dożywotnim horyzoncie czasowym z zastosowaniem analizy kosztów – użyteczności.

Wyniki analizy kosztów użyteczności wnioskodawcy wskazały, że z perspektywy NFZ stosowanie TIO jako terapii *add-on* do SOC w porównaniu do podawania samego SOC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo [] QALY przy koszcie wyższym o [] zł. Oszacowana wartość ICUR wynosi 65 898 zł/QALYG. W perspektywie wspólnej koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego jest odpowiednio wyższy i wynosi: [] zł, zaś ICUR równy jest 97 691 zł/QALYG.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i obowiązującym aktualnie progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALYG, cena progowa zbytu netto ocenianego produktu z perspektywy wspólnej wynosi 142,99 zł/opakowanie

Z perspektywy NFZ określenie progowej CZN nie było możliwe, ze względu na wnioskowane warunki objęcia refundacją, w których założono włączenie Spiriva Respimat do istniejącej grupy limitowej 201.2, w której podstawą limitu jest produkt leczniczy Spiriva, 18 mcg tiotropium bromide, proszek do inhalacji, o kodzie EAN 5909990985111, a wysokość tegoż limitu warunkuje wartość refundacji dla wnioskowanego produktu leczniczego z perspektywy NFZ.

Uzyskane wyniki mogą nie odzwierciedlać opłacalności interwencji i kosztów ponoszonych w rzeczywistości płatnika publicznego w Polsce z uwagi na:

- Przyjęcie założenia, że wnioskowana populacja pacjentów nie ma obecnie innych opcji leczenia poza terapią standardową. Analiza wytycznych GINA 2014 wskazuje rozwiązania, które mogą zostać zaproponowane pacjentom ze stopniem 4 lub 5 intensywności terapii, a wnioskodawca wybiera proponowane przez siebie rozwiązanie „z uwagi na brak danych dotyczących ich przestrzegania i zużycia w horyzoncie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej”. Równocześnie w analizie wpływu na budżet wnioskodawca w scenariuszu nowym przyjmuje założenie, że objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego spowoduje spadek sprzedaży refundowanych produktów leczniczych stosowanych w terapii dodanej (*add-on*): antagonistów receptora leukotrienowego, teofiliny o przedłużonym uwalnianiu, omalizumabu.
- Przyjęcie założenia o 100% poziomie *compliance* i nie uwzględnieniu ryzyka przerwania leczenia. Współpraca pacjenta w procesie kontroli astmy jest istotnym czynnikiem rokowniczym, o współczynniku co prawda wyższym niż w innych chorobach, jednak nie osiąga on poziomu 100%, choćby z uwagi na sposób ordynowania leków w terapii skojarzonej, wielolekowej.
- Nieuwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, związanych z podawaniem TIO+SOC lub SOC, wynikające z braku IS różnic pomiędzy tymi interwencjami dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych). Niemniej istota choroby (stadium kontroli 4 i 5 w połączeniu ze stopniem ciężkości) jest bezpośrednio związana ze zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych wynikających z terapii wielolekowych.
- Brak założenia w modelu możliwości przejścia pacjenta na inny stopień choroby ze względu na progresję choroby oraz zmiany schematu terapii na inny, związany z zaproponowanym modelem.
- Przełożenie wyników zdrowotnych uzyskanych w wyniku rocznej obserwacji na stuletni horyzont czasowy.

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

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

Z uwagi na wskazanie we wniosku refundacyjnym wnioskodawcy miejsca ocenianej technologii w terapii astmy, jako terapii dodanej (add-on) do terapii standardowej (SOC), wnioskodawca przyjął, że brak jest alternatywnej technologii medycznej dotychczas refundowanej w danym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Jednak w analizie wpływu na budżet wnioskodawca w scenariuszu nowym przyjmuje założenie, że objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva spowoduje spadek sprzedaży refundowanych produktów leczniczych stosowanych w terapii dodanej (add-on): antagonistów receptora leukotrienowego, teofiliny o przedłużonym uwalnianiu, omalizumabu, proporcjonalnie do ich udziałów w rynku. Tym samym przyznaje, że substancje te należałoby uznać za aktualnie refundowane komparatory.

W związku z powyższym urzędowa cena zbytu leku Spiriva Respimat, wyliczona na podstawie średnich arytmetycznych urzędowych cen zbytu komparatorów, zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ oraz dawkowaniem zgodnym z WHO, wyniesie 26, 71 zł dla porównania z montelukastem oraz 9, 46 zł dla porównania z teofiliną. Nie brano pod uwagę średnich ważonych udziałem w rynku.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego wnioskodawca wykonał z perspektywy płatnika oraz z perspektywy pacjenta. Przyjęto 2,5 letni horyzont czasowy dla wnioskowanego produktu i trzyletni dla pozostałych leków uwzględnionych w analizie. Wnioskodawca założył, że objęcie refundacją wnioskowanego produktu spowoduje spadek sprzedaży refundowanych produktów leczniczych stosowanych, jako terapia dodatkowa bądź opcjonalna (antagonistów receptora leukotrienowego, teofiliny o przedłużonym uwalnianiu, omalizumabu). Przyznał tym samym, że są obecnie dostępne terapie opcjonalne refundowane ze środków publicznych. Populację docelową dla kosztów ponoszonych z tytułu zużycia wnioskowanego produktu wnioskodawca oszacował na podstawie własnych prognoz sprzedaży produktu w założonym horyzoncie czasowym, ale potencjalne oszczędności wynikające z leczenia zmniejszonej w wyniku stosowania tiotropium liczby zaostreń wnioskodawca szacował wobec rozmiaru populacji ogólnej chorych na astmę ciężką z zaostrezeniami.

Z uwagi na oszacowanie przez wnioskodawcę populacji docelowej w oparciu o plany sprzedaży wnioskowanego produktu w latach przyszłych (bez uzasadnienia związku z rzeczywistym występowaniem astmy w stopniu kontrolowania 4 i 5 w populacji ogólnej), a oczekiwanych efektów w oparciu o populacje szacowane epidemiologicznie, co przeszacowuje wyniki, w Agencja przeprowadziła oszacowania własne.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: wariantie według Agencji najbardziej prawdopodobnym przedstawionym z perspektywy płatnika oraz przedstawionym z perspektywy płatnika i z perspektywy pacjenta wariantie maksymalnym. Zarówno koszty terapii, jak i oczekiwane efekty zdrowotne odniesiono do populacji, w której wnioskowany produkt miałby być stosowany w każdym z wariantów.

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym według Agencji, z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem populacji docelowej, w której tiotropium będzie stosowane po objęciu refundacją, określonej sprzedażowo przez wnioskodawcę, dla 2,5 letniego horyzontu czasowego, refundacja produktu leczniczego Spiriva Respimat spowoduje wzrost wydatków NFZ o 1 720 910 zł, 5 940 779 zł i 9 849 952 zł w kolejnych latach refundacji.

Wyniki scenariusza maksymalnego według Agencji z perspektywy płatnika publicznego, obliczone dla populacji docelowej wynikającej z oszacowań występowania choroby w populacji ogólnej, przy całkowitym stosowaniu się pacjentów do ordynacji lekarskiej, wskazują na wzrost wydatków NFZ o 42 239 813 zł w 2015 r., 84 460 241 zł w 2016 i 84 406 063 zł w 2017 r. Wzrost wydatków NFZ wynika z kosztów refundacji wnioskowanego leku pomniejszonych o koszty leczenia zredukowanej liczby ciężkich zaostrzeń astmy.

Z perspektywy pacjenta wydatki inkrementalne oszacowano na poziomie 21 036 930 zł w 2015 r., 42 064 205 zł w 2016 r. oraz 42 037 222 zł w 2017 r. i są związane wyłącznie z kosztem zakupu ocenianego produktu leczniczego.

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

- Niepewność wynikająca z braku danych pozwalających na dokładne oszacowanie populacji docelowej dla wnioskowanej interwencji. Z jednej strony dane te oparte są o przejęte przez wnioskodawcę plany sprzedaży ocenianego produktu, z drugiej próby oszacowania populacyjnego są odniesieniem do populacji ogólnej odsetka pacjentów doświadczających ciężkich zaostrzeń astmy zaczerpniętych z badań zagranicznych *PrimoTinA*.
- Przyjęcie przez wnioskodawcę za podstawy obliczeń wielkości populacji oszacowanej sprzedażowo, bez związku ze stopniem występowania astmy ciężkiej i niekontrolowanej w populacji ogólnej, nie pozwala na oszacowanie górnej granicy wzrostu kosztów. Potencjalna populacja docelowa wydaje się dużo większa i całkowite objęcie jej leczeniem w ciągu dwóch i pół roku wydaje się mało prawdopodobne. Wzrost kosztów związanych z objęciem refundacją ocenianego produktu będzie postępował w czasie i wykroczy poza przyjęty horyzont czasowy.
- Dodatkowo, przyjęte założenie o 100% poziom compliance jest w praktyce bardzo trudne do osiągnięcia. Można założyć, że zużycie leku będzie mniejsze, ale też niższe oczekiwane efekty zdrowotne i zmniejszenie liczby zaostrzeń.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, w ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawił rozwiązanie polegające na „upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit”.

Rozwiązanie to nie spełnia kryteriów rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji; wymagających przedstawienia rozwiązań dotyczących refundacji produktów wymienionych w ustawie, a „których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”.

Rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę nie obejmują powyższego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, gdzie tiotropium jest rekomendowane dla pacjentów z astmą słabo kontrolowaną i oporną na leczenie dużymi dawkami wGKS i LABA.

GINA 2014 - ciężkich postaci astmy tiotropium może być stosowany w ramach leczenia dodatkowego bez fenotypowania; nie był on przedmiotem wielu badań, przez co nie ma pewności co do jego skuteczności.; u pacjentów z niekontrolowanymi objawami i trwałym ograniczeniem przepływu powietrza do płuc, pomimo stosowania wysokich dawek wGKS i LABA, dodatkowa terapia z zastosowaniem tiotropium poprawia funkcje płuc.

ACCP/ACSAP 2013 - tiotropium jest rekomendowany dla pacjentów z astmą oporna na leczenie dużymi dawkami wGKS i LABA.

SEAIc Asthma Committee (Hiszpania) 2012 - Lek może być stosowany w leczeniu zaostrzeń choroby oraz u osób nie tolerujących SABA; zastosowanie tiotropium u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną postacią astmy pozytywnie wpływa na funkcje płuc i całościowe wyniki leczenia.

SINA (Arabia Saudyjska) 2012 - tiotropium w połączeniu z wGKS wykazują wyższą skuteczność u pacjentów ze słabo kontrolowaną astmą w porównaniu do monoterapii wysokimi dawkami wGKS.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną:

- *Lancashire Medicines Management Group (LMMG)* z października 2014 r. - Spiriva Respimat może być stosowany jako terapia *add-on* w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów, u których: występuje trwałe ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe (dokładne graniczne wartości badania czynnościowego układu oddechowego podano w poniższej tabeli) oraz przyjmują podtrzymujące leczenie GKS (w dawce ≥ 800 mcg budesonidu/równoważnej) w skojarzeniu z LABA oraz wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatniego roku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Spiriva Respimat jest:

- finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano);
- w 15 krajach refundacja wynosi 90-100%;
- w pozostałych 9 krajach poziom refundacji wynosi od 48 do 80%;
- lek jest niedostępny w 5 krajach (Chorwacja, Islandia, Lichtenstein, Malta, Szwajcaria);
- w 2 nie jest on refundowany (Cypr, Luksemburg);
- w większości państw (16 krajów) wnioskowany produkt leczniczy jest finansowany ze środków publicznych jedynie w leczeniu POChP;
- w 6 z nich funkcjonują dodatkowe ograniczenia refundacji dot. preskrypcji leku, czy stanu pacjenta (poniżej);
- w żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 7 krajach (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Słowacja, Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*. Poziom refundacji w tych krajach wynosi od 50% (Łotwa) do 95% (Słowacja):

- Litwa, Łotwa, Estonia, Grecja – POChP;
- Słowacja - pacjenci z POChP - w stadium min. II wg GOLD, z wartością FEV1/FVC<70%, FEV1<80% oraz ujemną próbą rozkurczową, preskrypcja przez pulmonologa;
- Węgry - POChP - preskrypcja przez lekarza POZ lub pulmonologa;
- Portugalia - brak ograniczeń dotyczących refundacji;

ponadto

- Czechy - POChP - preskrypcja przez pulmonologa; pacjent musi zaprzestać palenia tytoniu;
- Bułgaria - POChP - preskrypcja przez pulmonologa lub internistę.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.29.2015/DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Spiriva Respimat, Tiotropium bromide, roztwór do inhalacji, 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, 1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych)+ 1 inhalator Respimat, EAN 5909990735839, jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami (≥ 800 μg budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi $\beta 2$ -agonistami, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 30/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Spiriva Respimat (tiotropium bromide), EAN 5909990735839, we wskazaniu: „Dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ($\geq 800\mu\text{g}$ budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi $\beta 2$ -agonistami, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Spiriva Respimat (tiotropium bromide), EAN 5909990735839, we wskazaniu: „Dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ($\geq 800\mu\text{g}$ budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi $\beta 2$ -agonistami, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Spiriva Respimat (bromek tiotropium) we wskazaniu: „Dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami ($\geq 800\mu\text{g}$ budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi $\beta 2$ -agonistami, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4350-4/2015.
3. <http://www.ecap.pl/doktorat.pdf> Epidemiologia astmy w Polsce w oparciu o wyniki badania ECAP, lek. Jarosław Komorowski.

4. Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia, A Prospective Cohort Study <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2091745>; JAMA Intern Med. 2015;175(3):401-407. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663.
5. http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/copd_and_asthma/version_polish.php