



Rekomendacja nr 90/2015

z dnia 19 listopada 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol), roztwór do inhalacji, 2,5 mikrogramów/dawkę dostarczaną, we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) na proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że przedstawione wyniki badań i dowody naukowe nie stanowią wystarczających przesłanek za wydaniem pozytywnej rekomendacji dla objęcia refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

W przedstawionych dowodach naukowych nie wykazano wyższej skuteczności wnioskowanej terapii nad obecnie refundowanymi komparatorami. Wobec powyższego wnioskować należy o niskiej sile interwencji względem komparatorów. Analiza bezpieczeństwa, pomimo niższej szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wskazała na wyższe ryzyko infekcji i zakażeń ogółem oraz infekcji dróg moczowych, które mogą być poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi. Na niepewność względem profilu bezpieczeństwa składa się również fakt, że nie przedstawiono długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Oznaczenie symbolem czarnego, odwróconego trójkąta wskazuje na konieczność dalszego, ścisłego monitorowania jej bezpieczeństwa.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia może przynieść oszczędności (wykazywane przy jednodniowej, 30-dniowej i dożywotnej terapii) w perspektywie płatnika, ale jednocześnie wskazuje na wysokie koszty pacjenta. Analiza wpływu na budżet wskazała, że stosowanie preparatu Striverdi Respimat przy odpłatności refundacyjnej 30% może spowodować zmniejszenie wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia przy jednoczesnym obciążeniu budżetu pacjenta. Wynik ten osiągnięto przy założeniu, że olodaterol zastępuje jedynie formoterol. W przypadku zastąpienia pozostałych leków z grupy, wpływ na budżet płatnika



jest również ujemny. Zwrócić jednak należy uwagę na fakt, że wielkość dopłaty pacjenta do leków w grupie to średnio kilkanaście złotych, a możliwość zastąpienia aktualnie refundowanych leków olodaterolem (i uzyskania z tego tytułu oszczędności płatnika publicznego) jest uzależnione od możliwości finansowych pacjentów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Striverdi Respimat (olodaterol), roztwór do inhalacji, 2,5 mikrogramów/dawkę dostarczaną, EAN: 5909991099640 we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 198.0. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe, cena zbytu netto [REDACTED].

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. W międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 POChP oznaczona jest symbolem J44.8 (tj. Inna określona przewlekła zaporowa choroba płuc).

Epidemiologia

Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc” (2013) wydawanej przez European Respiratory Society (ERS), europejskie wskaźniki chorobowości kształtują się w zakresie 5-10% populacji. W międzynarodowym badaniu BOLD (ang. Burden of Obstructive Lung Disease), rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne kryteria rozpoznania ($FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej), wyniosło około 10% i było zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. W oryginalnej publikacji z polskiej części badania BOLD (Niżankowska-Mogilnicka 2007) podano oszacowanie częstości występowania POChP w badanej populacji, tj. mieszkańców małopolski ≥ 40 roku życia: 22,1%, a POChP w stadium $\geq II$ (umiarkowanym, charakteryzującym się dusznościami podczas wysiłku, kaszlem i nadmierną produkcją) według GOLD – 10,9%. We wcześniejszych polskich badaniach cytowanych we wspomnianej pracy, oceniano również częstość występowania POChP wśród dorosłych mieszkańców Warszawy w wieku ≥ 40 roku życia (10,7% badanej próby) i dorosłych mieszkańców Zabrze (10,2% badanej próby).

Rokowanie

Wskaźnik 5-letnich przeżyć w POChP wynosi według różnych autorów od 26% do 50%. U chorych, u których stwierdza się hiperkapniczną niewydolność oddechową, rokowanie jest jeszcze gorsze. Na przykład w czasie 29 miesięcy obserwacji odsetek zgonów w wymienionej grupie wynosił 32%.

Wśród czynników, które wpływają na rokowanie, wymienia się: nasilenie duszności mierzone za pomocą skali Medical Research Council (MRC), wartość wskaźnika masy ciała (BMI, Body Mass Index), nasilenie obturacji mierzone przy użyciu wskaźnika FEV_1 oraz stopień tolerancji wysiłku mierzony za pomocą testu 6-minutowego chodu.

Alternatywna technologia medyczna

Zasadniczym elementem postępowania terapeutycznego w każdym okresie choroby jest zaprzestanie palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska czynników szkodliwych, takich jak pyły i gazy.

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.

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.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r., we wnioskowanym wskazaniu z grupy LABA (grupa limitowa 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są trzy substancje: formoterol, indakaterol, salmeterol w ramach refundacji aptecznej. Na rynku dostępne i refundowane jest 8 produktów leczniczych zawierających ww. substancje.

Ponadto we wnioskowanym wskazaniu w Polsce dostępne i refundowane jest leczenie lekami z grup:

- Długodziałających leków cholinolitycznych (LAMA) – tiotropium, glikopironium
- Krótkodziałających leków cholinolitycznych (SAMA) - ipratropium
- Krótkodziałający β_2 -agoniści (SABA) – fenoterol, salbutamol
- Preparaty złożone: LABA + wGKS - formoterol/budezonid, salmeterol/flutikazon, formoterol/beklometazon; SABA + SAMA - fenoterol/ipratropium

Opis wnioskowanego świadczenia

Olodaterol wykazuje powinowactwo i selektywność w stosunku do ludzkiego receptora beta2-adrenergicznego. Związek wywiera swoje działanie farmakologiczne przez wiązanie i aktywację receptorów beta2-adrenergicznych po podaniu wziewnym. Aktywacja tych receptorów w drogach oddechowych powoduje stymulację wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który pośredniczy w syntezie 3',5'-cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP). Podwyższone stężenie cAMP wywołuje rozszerzenie oskrzeli przez rozluźnienie komórek mięśni gładkich dróg oddechowych. Olodaterol wykazuje przedkliniczny profil długo działającego β_2 -mimetyku (LABA) o szybkim początku działania i czasie działania wynoszącym co najmniej 24 godziny.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i 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.

Ocena kliniczna została oparta o 2 badania RCT III fazy (1222.13 oraz 1222.14) oceniające skuteczność olodaterolu w porównaniu z formoterolem. W badaniu 1222.13 populacja włączona ogółem wynosiła 904 osoby (grupa OLOres5 μ g – 227; grupa FOR24 μ g – 227; grupa OLOres10 μ g – 225; grupa placebo – 225). W badaniu 1222.14 populacja włączona ogółem wynosiła 934 osoby (grupa OLOres5 μ g – 232;

grupa FOR24 μ g – 233; grupa OLOres10 μ g – 234; grupa placebo – 235). Czas obserwacji w badaniach wynosił 48 tygodni. Badania zostały ocenione na 4/5 punktów w skali Jadad.

Skuteczność

W badaniach zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora w następujących punktach końcowych:

- Iloraz szans wystąpienia wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki wynosi 1,57 (95% CI: 1,20-2,06; $p < 0,05$); korzyść względna wystąpienia wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki wynosi $RB=1,28$ (95% CI: 1,11; 1,49). Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 6; 22), co oznacza, że lecząc 9 pacjentów OLOres5 μ g zamiast FOR24 μ g w ocenianym okresie obserwacji (24 tygodnie) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki.

W badaniach zaobserwowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora w następujących punktach końcowych:

- Poprawa wartości natężonej pojemności życiowej (Forced Vital Capacity- FVC) mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h w 12 tygodniu badania; WMD = -0,06 (95% CI: -0,11; -3,32E-03), $p=0,04$.
- Poprawa wartości natężonej pojemności życiowej (Forced Vital Capacity- FVC) mierzonej polem pod krzywą w czasie 0-3h - FVCAUC0-3h; WMD = -0,06 (95% CI: -0,11; -3,32E-03), $p=0,04$.

W badaniach zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu ocenianej technologii do komparatora w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- Poprawa jakości życia ogółem jak i oceny objawów, aktywności oraz wpływu na życie po 24 tygodniach leczenia oraz poprawa jakości życia ogółem w oparciu o skalę SGRQ po 12 i 48 tygodniach leczenia.
- Średnia ważona poprawa wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h (Forced Expiratory Volume in 1 second FEV1peak0-3h) pomiędzy OLOres5 μ g a FOR24 μ g po 12, 24 i 48 tygodniach leczenia
- Poprawa wartości FEV1 mierzonej przy najniższym stężeniu leku - FEV1trough w okresie obserwacji równym 12, 24 oraz 48 tygodni.
- Poprawa wartości FEV1 mierzonej polem pod krzywą w czasie 0-3h - FEV1AUC0-3h w 12, 24 oraz 48 tygodniu badania.
- Poprawa wartości FVC mierzonej przy szczytowym stężeniu leku w czasie 0-3h – FVCpeak0-3h, po 24 i 48 tygodniach badania.
- Średnia ważona poprawa wartości FVCtrough w 12, 24 oraz 48 tygodniu badania.
- Średnia ważona poprawa wartości FVCAUC0-3h.
- Średnia liczby zaostrzeń rocznie po 48 tygodniach leczenia.
- Ocena stopnia duszności w skali TDI po 12, 24, jak i 48 tygodniach leczenia
- Zużycie leków ratunkowych po 24 tygodniach leczenia

Bezpieczeństwo

W badaniu 1222.13 raportowano 11 zgonów w populacji leczonej: OLOres5 μ g – 5, FOR – 6.

W badaniu 1222.14 raportowano 15 zgonów w populacji leczonej: OLOres5 μ g – 8, FOR – 7.

Na podstawie wyliczeń wnioskodawcy, stwierdzono różnice istotne statystycznie pomiędzy OLOres w dawce 5 µg na dobę oraz FOR w dawce 24 µg na dobę odnośnie następujących punktów końcowych:

- na korzyść interwencji ocenianej w zakresie:

- szansa wystąpienia kaszlu – OR = 0,47 (95% CI: 0,24;0,92), p = 0,04 (uwagę zwraca, że górna granica przedziału ufności zbliża się do 1). Parametr NNT wyniósł 33 (95% CI: 18;241).

- szansa wystąpienia działań niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia – OR = 0,52 (95% CI: 0,32;0,84), p = 0,01. Parametr NNT wyniósł 21 (95% CI: 12;73).

- szansa wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem zaistniałych w czasie leczenia – OR = 0,13 (95% CI: 0,02;0,78), p < 0,05. Parametr NNT wyniósł 47 (95% CI: 21;202).

- na niekorzyść interwencji ocenianej w zakresie:

- szansa wystąpienia infekcji i zakażeń ogółem – OR = 1,34 (95% CI: 1,02;1,76), p = 0,04. Parametr NNH wyniósł 16 (95% CI: 8;236).

- szansa wystąpienia infekcji dróg moczowych – OR = 7,62 (95% CI: 1,89;30,82), p < 0,05 (uwagę zwraca szeroki przedział ufności wskazujący na niepewność oszacowania). Parametr NNH wyniósł 29 (95% CI: 15;56).

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu dawki zalecanej były zapalenie nosa i gardła, zawroty głowy, nadciśnienie, wysypka oraz bóle stawów. Miały one zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Ograniczenia analizy klinicznej:

Na niepewność oszacowań ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w badaniach dopuszczono stosowanie terapii wspomagającej opartej o ksantynę lub leki z grup: SAMA, LAMA, wGKS, a także terapii ratunkowej w postaci salbutamolu, nie przedstawiono natomiast danych na temat zużycia tych leków w poszczególnych ramionach w trakcie trwania badania;
- zidentyfikowano nieznaczne różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do analizowanych grup (m.in. do badania 1222,14 włączono więcej osób, które paliły papierosy w przeszłości; w badaniu 1222,13 do grup otrzymujących OLOres5µg i FOR24µg włączono więcej osób ze stopniem zaawansowania POChP – GOLD2 i GOLD3)
- wyniki dotyczące parametrów życiowych, wyniki EKG oraz wartości parametrów laboratoryjnych przedstawiono w formie opisowej, uniemożliwiając przeprowadzenie agregacji statystycznej wyników;
- badania włączone do analizy klinicznej charakteryzują się krótkim okresem obserwacji, co nie pozwala ocenić efektów terapii, takich jak wpływ na ubytek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej w czasie, który to miernik pozwala na ocenę progresji choroby;
- brak długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa ocenianej interwencji (lek podlega dalszemu, ścisłemu monitorowaniu profilu bezpieczeństwa);
- w ramach analizy niemożliwa była ocena następujących punktów końcowych: wartości FEV1 i FVC ogółem (punkty końcowe z zakresu oceny funkcji płuc); ocena objawów choroby (punkt z zakresu kontroli objawów choroby), 6-minutowy test marszu – 6-WMD (punkt z zakresu oceny tolerancji wysiłku) oraz stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. compliance), ponieważ w ramach badań RCT o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 nie analizowano ich (lub nie opisano ich w zidentyfikowanych publikacjach do badań);

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w badaniach nie analizowano wpływu ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów;
- brak przedstawienia wyników (z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) zgodnie z regułą ITT.

Propozycje instrumentów 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 125 955 zł (3 x 41 985 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.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z użyciem techniki analizy minimalizacji kosztów, w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Stosowanie olodaterolu w miejsce formoterolu, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w dożywotnym horyzoncie czasowym (wiek pacjenta nie przekraczający 100 lat) jest tańsze o 1 370,45 PLN bez RSS (). Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent stosowanie olodaterolu w miejsce formoterolu jest droższe o 6 329,08 PLN bez RSS ().

Maksymalna cena zbytu netto z perspektywy wspólnej wnioskowanego leku, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania formoterolu wynosi bez RSS, natomiast maksymalna urzędowa cena zbytu wynosi bez RSS. Powyższa cena uzyskana została przy uwzględnieniu dożywotnego horyzontu czasowego.

Ograniczenia:

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Przyjęcie dożywnotnego horyzontu czasowego, wprowadza niepewność związaną z ekstrapolacją wyników klinicznych nie dając dodatkowych danych pomocnych podczas wnioskowania (nie ujawnia odległych kosztów ani efektów zdrowotnych).
- Należy zwrócić uwagę na niejednoznaczne wyniki badań włączonych do analizy klinicznej. Olodaterol wykazywał wyższą skuteczność w badaniu 1222.14, ale niższą w badaniu 1222.13 – różnice te jednak nie wykazywały istotności statystycznej. Niejednoznaczne wyniki analizy klinicznej mogą stanowić ograniczenie niniejszej analizy ekonomicznej

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Nie dokonano porównania z lekami zawierającymi substancje czynne salmeterol oraz indakaterol, które refundowane są w ramach tej samej grupy limitowej co leki zawierające formoterol i do której ma zostać włączony wnioskowany lek – 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.

Obliczenia własne Agencji

Obliczeń własnych dokonano uwzględniając koszty dla 1 dnia terapii oraz koszty 30-dniowej terapii. Jako koszt formoterolu przyjęto wartość średnią, ważoną udziałami, kosztu leków zawierających formoterol – podejście zgodne z analizą podstawową wnioskodawcy. Poniższe wyniki oszacowane przy założeniu 100% współpracy ze strony pacjentów i nie uwzględniają dyskontowania oraz śmiertelności pacjentów. Obliczenia Agencji zakładają, więc stałe w czasie zużycie leków, a co za tym idzie stałe w czasie koszty inkrementalne, natomiast obliczenia wnioskodawcy zakładają zmniejszanie zużycia leków w czasie (poprzez uwzględnienie śmiertelności pacjentów) oraz zmniejszanie się w czasie kosztów, acz za tym idzie różnic w kosztach porównywanych interwencji. Celem analityków było przedstawienie różnicy w koszcie 1 oraz 30 dni terapii, czyli de facto różnicy kosztu 1 oraz 30 dawek leku.

Obliczenia Agencji świadczą, że koszt 1 dniowej terapii olodaterolem ([redacted]) w miejsce terapii formoterolem (koszt leczenia 1,85 PLN) z perspektywy NFZ jest tańszy [redacted]. Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent stosowanie olodaterolu ([redacted]) w miejsce formoterolu (koszt leczenia 1,98 PLN) jest droższe [redacted].

Obliczenia Agencji świadczą, że koszt 30-dniowej terapii olodaterolem ([redacted]) w miejsce terapii formoterolem (koszt leczenia 55,50 PLN), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jest tańszy [redacted]. Natomiast z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent stosowanie olodaterolu ([redacted]) w miejsce formoterolu (koszt leczenia 59,40 PLN) jest droższe [redacted].

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. 2015 poz. 345)

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 fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu leczniczego Striverdi Respimat (olodaterol) nad obecnie refundowanymi produktami leczniczymi, w opinii Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena maksymalna z perspektywy poszerzonej NFZ + pacjent – lekiem o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest Oxis Turbuhaler (formoterol), proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę (EAN: 5909990445318). Cena zbytu netto wnioskowanego leku, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania wyżej wspomnianego leku wynosi [redacted], natomiast urzędowa cena zbytu [redacted].
[redacted] Powyższa cena uzyskana została przy uwzględnieniu dożywotnego horyzontu czasowego.

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 przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy NFZ oraz perspektywy pacjenta.

Do wszystkich obliczeń wykorzystano populację oszacowaną na podstawie prognozowanej rocznej liczby zużytych DDD refundowanych produktów leczniczych z grupy limitowej 198.0 w kolejnych latach horyzontu czasowego (estymowanych na podstawie danych NFZ – Komunikatów DGL dotyczących łącznej sprzedaży leków w aptekach wg kodów EAN za okres od stycznia 2013 r. do marca 2015 r.).

W scenariuszu podstawowym przyjęto roczną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Striverdi Respimat na [redacted] w roku 2016 i [redacted] w roku 2017.

W scenariuszu maksymalnym przyjęto roczną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Striverdi Respimat na [redacted] w roku 2016 i [redacted] w roku 2017.

W scenariuszu minimalnym założono, że sprzedaż leku Striverdi Respimat kształtować się będzie na poziomie sprzedaży preparatu Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg, 30 kaps. + inhalator. – tj. [redacted] w roku pierwszym oraz [redacted] w roku drugim, co przekłada się na [redacted] i [redacted] opakowań zrefundowanych odpowiednio w pierwszym i drugim roku.

Według oszacowań wnioskodawcy koszty inkrementalne związane z refundacją wnioskowanego leku wyniosły w wariantcie bez RSS (z RSS):

Z perspektywy NFZ:

- w 1. roku refundacji
 - [redacted] PLN (z RSS [redacted] PLN) w scenariuszu podstawowym,
 - [redacted] PLN (z RSS [redacted] PLN) w scenariuszu minimalnym,
 - [redacted] PLN (z RSS [redacted] PLN) w scenariuszu maksymalnym,
- w 2. roku refundacji

- [redacted] PLN (z RSS [redacted] PLN) w scenariuszu podstawowym,
- [redacted] PLN (z RSS [redacted] PLN) w scenariuszu minimalnym,
- [redacted] PLN (z RSS [redacted] PLN) w scenariuszu maksymalnym.

Z perspektywy pacjenta:

- w 1. roku refundacji
 - [redacted] PLN w scenariuszu podstawowym,
 - [redacted] PLN w scenariuszu minimalnym,
 - [redacted] PLN w scenariuszu maksymalnym,
- w 2. roku refundacji
 - [redacted] PLN w scenariuszu podstawowym,
 - [redacted] PLN w scenariuszu minimalnym,
 - [redacted] PLN w scenariuszu maksymalnym.

W ramach wariantu dodatkowego analizy oszacowano skutki dla budżetu NFZ oraz pacjenta wystąpienia sytuacji, w której objęcie refundacją produktu leczniczego Striverdi Respimat spowoduje spadek liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych zawierających formoterol, salmeterol i indakaterol. Rozkład przejęcia udziałów poszczególnych leków przez preparat Striverdi Respimat przyjęto za proporcjonalny do ich udziałów w grupie limitowej 198.0.

W wariantcie dodatkowym z perspektywy NFZ całkowite oszczędności inkrementalne wyniosły:

- w 1 roku refundacji 126 238 PLN (z RSS [redacted] PLN)
- w 2 roku refundacji 185 879 PLN (z RSS [redacted] PLN)

W wariantcie dodatkowym z perspektywy pacjenta całkowite wydatki inkrementalne wyniosły:

- w 1 roku refundacji 742 697 PLN
- w 2 roku refundacji 1 112 872 PLN

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Dane NFZ na podstawie których dokonano oszacowań liczby zużytych oszacowań, uwzględniają liczbę zrefundowanych opakowań produktów leczniczych w Polsce bez podziału na wskazania. W celu podziału zrefundowanej rocznej wielkości sprzedaży (w liczbie jednostek) na sprzedaż przypadającą na leczenie pacjentów z POChP wykorzystano w BIA dane *IMS Medical Index* dostarczone przez wnioskodawcę, których weryfikacja jest niemożliwa.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów przedstawiających schemat postępowania w leczeniu POChP. Wytyczne czeskie (CzPPS 2013) i australijskie (TSANZ 2015) rekomendują stosowanie olodaterolu we wnioskowanym wskazaniu.

W wytycznych polskich (PTChP 2014) i światowych (GOLD 2015) odnaleziono ogólny schemat postępowania w leczeniu POChP.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych, z czego 6 było pozytywnych (SMC 2014.12, AWMSG 2015, HC 2014, HAS 2015, G-BA 2014, ZiN 2014).

Rekomendacje pozytywne zalecały stosowanie wnioskowanej technologii medycznej w przypadku długotrwałego i podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Dodatkowo w rekomendacji HAS 2015 wskazano poziom odpłatności dla pacjenta na 30%. Rekomendację HC 2015 oparto o wyniki badań RCT (1222.11 i 1222.12 oraz studies 1222.13 i 1222.14) oceniających skuteczność olodaterolu w dawce 5 µg i 10 µg. Ponieważ nie zaobserwowano dodatkowej korzyści ze stosowania dawki 10 µg, tylko dawka 5 µg została zaakceptowana przez Health Canada.

W rekomendacji SMC 2014.07 jako uzasadnienie negatywnego stanowiska wskazano brak wystarczających dowodów naukowych wskazujących na skuteczność olodaterolu względem zastosowanego komparatora. Natomiast PBAC nie zaakceptował (wskazanego przez wnioskodawcę) tiotropium jako odpowiedniego komparatora. Natomiast dowody kliniczne nie potwierdzają, że olodaterol jest nie-gorszy (non-inferior) w stosunku do indakaterolu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.09.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2343.2015.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Striverdi Respimat (olodaterol), roztwór do inhalacji, 2,5 mikrogramów/dawkę dostarczaną, EAN: 5909991099640 po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 145/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Striverdi Respimat (olodaterol), kod EAN 5909991099640, we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 145/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Striverdi Respimat (olodaterol), kod EAN 5909991099640, we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
2. Raport nr AOTMiT-OT-4350-25/2015 "Wniosek o objęcie refundacją leku Striverdi Respimat (olodaterol) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)". Analiza weryfikacyjna