



Rekomendacja nr 12/2016

z dnia 15 marca 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Incruse (umeklidyniowy bromek), proszek do inhalacji, 55 µg, we wskazaniu do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Incruse (umeklidyniowy bromek), proszek do inhalacji, 55 µg, 30 dawek, EAN 5909991108953, we wskazaniu do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Incruse (umeklidyniowy bromek) na proponowanych we wniosku o refundację warunkach.

Umeklidynium charakteryzuje się zbliżoną skutecznością do innych leków z grupy długodziałających antagonistów muskarynowych (LAMA), które refundowane są w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Wyniki porównania pośredniego z glikopironium wskazują na gorszy profil bezpieczeństwa ocenianej terapii: ponad 3-krotnie większą utratę pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych. Ponadto zaobserwowano 2,5-krotnie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, choć wynik ten znajduje się na granicy istotności statystycznej [OR (95% CI) = 2,54 (1,00; 6,40)]. W porównaniu pośrednim względem tiotropium nie stwierdzono występowania pomiędzy technologiami różnic istotnych statystycznie. Ograniczeniem wyżej wymienionych porównań jest sposób ich przeprowadzenia, tj. w formie porównania pośredniego, które zawsze wiąże się z występowaniem pewnego błędu systematycznego i wpływa na możliwość wnioskowania na tej podstawie.

W przypadku porównania ocenianego leku względem glikopironium i tiotropium, brak jest opublikowanych badań umożliwiających porównanie bezpośrednie ww. technologii. Aczkolwiek na wartość dodaną w kontekście skuteczności terapii umeklidynium w odniesieniu do tiotropium wskazuje wynik nieopublikowanego badania, gdzie wykazano



Warto mieć przy tym na uwadze fakt, że powyższe wyniki pochodzą z nieopublikowanego badania, co w pewnym stopniu ogranicza ich wiarygodność.

Ponadto należy wskazać, że wszystkie przedstawione dowody naukowe charakteryzują się krótkim okresem obserwacji, co uniemożliwia wnioskowanie na temat długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii względem komparatorów, co przy podejmowaniu decyzji o finansowaniu leku ze środków publicznych wydaje się istotne, biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej wskazują na większe koszty stosowania umeclidynium niż glikopironium i takie same jak tiotropium (lek bez Handihalera). Wyniki dodatkowej analizy użyteczności kosztów, wskazujące na opłacalność stosowania umeclidynium, są wątpliwe z uwagi na ograniczenia związane z jakością dowodów klinicznych (nieopublikowane badanie) jak i sposobem ich zaimplementowania. Niepewne jest założenie, że

efekt zdrowotny w wysokości 0,1 QALY.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że refundacja leku Incruse wiązałaby się ze zwiększonym obciążeniem finansowym płatnika, przy czym zwiększają się także wydatki z perspektywy pacjenta związane z zakupem leku, co opinii Prezesa nie jest zasadne z uwagi na brak istotnego klinicznie dodatkowego efektu zdrowotnego leku w danym wskazaniu.

Jednocześnie Prezes uważa, że z klinicznego punktu widzenia istotne jest zapewnienie lekarzom możliwości doboru leczenia indywidualnie dla pacjenta, wobec czego należałoby rozważyć refundację leku Incruse w celu rozszerzenia panelu opcji terapeutycznych, ale pod warunkiem, że koszty ponoszone zarówno przez pacjenta jak i przez NFZ na zakup leku nie byłyby wyższe od alternatywnych terapii – zarówno dla pacjenta, jak i płatnika.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Incruse (umeclidyniowy bromek, UMEC), proszek do inhalacji, 55 µg, 30 dawek, EAN 5909991108953, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.2, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*.

Nie przedstawiono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą, cechującą się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, zazwyczaj związanym z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Objawia się przewlekłym kaszlem i odkrztuszaniem plwociny oraz nasilającą się wraz z postępem choroby dusznością. Zaostrzenia nasilają objawy, pogarszają czynność płuc oraz pogarszają jakość życia i rokowanie.

W zależności od wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przewlekłą obturacyjną chorobę płuc klasyfikuje się do stopni zaawansowania:

- GOLD 1 (postać łagodna): $FEV1 \geq 80\%$ wartości należnej
- GOLD 2 (postać umiarkowana): $50\% \geq FEV1 < 80\%$ wartości należnej
- GOLD 3 (ciężka): $30\% \leq FEV1 < 50\%$ wartości należnej
- GOLD 4 (postać bardzo ciężka): $FEV1 < 30\%$ wartości należnej

Do czynników ryzyka zalicza się głównie palenie tytoniu, jak również zanieczyszczenie powietrza, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, palenie bierne, nadreaktywność oskrzeli/astma oraz uwarunkowania genetyczne. POChP dotyczy głównie osób po 40 r.ż. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety, ale obserwuje się zmniejszanie różnicy w częstości występowania choroby między obu płciami związanej z wyrównywaniem się różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Europejskie wskaźniki chorobowości kształtują się w zakresie 5-10% populacji, ale wskaźniki różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej reprezentatywności. Rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne kryteria rozpoznania ($FEV1/FVC < 0,7$ i $FEV1 < 80\%$ wartości należnej), wynosi około 10% i jest zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. Wśród mieszkańców małopolski ≥ 40 roku życia rozpowszechnienie POChP wynosi 22,1%, a w stadium $\geq II$ wg GOLD: 10,9%.

Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania choroby. Przewlekła obturacyjna choroba płuc może trwać kilkadziesiąt lat, a wskaźnik 5-letnich przeżyć w ciężkiej POChP wynosi od 26% do 50%. Wskaźnik umieralności w Polsce w 2009 r. wyniósł 21/100 000. Wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2012 r. POChP była trzecią, pod względem częstości, przyczyną zgonów na świecie.

Alternatywna technologia medyczna

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Leczenie POChP obejmuje terapię farmakologiczną:

- beta-mimetykami;
 - długodziałający agoniści receptorów β_2 (*long acting β_2 -agonists*, LABA),
 - krótkodziałający agoniści receptorów β_2 (*short acting β_2 -agonists*, SABA);
- lekami przeciwcholinergicznymi, do których należą:
 - długodziałające leki przeciwcholinergiczne (*long-acting muscarinic antagonists*, LAMA) – w tym umeklidynium,
 - krótkodziałające leki przeciwcholinergiczne (*short-acting muscarinic antagonists*, SAMA);
- preparatami skojarzonymi zawierającymi w jednym inhalatorze krótko działający beta2-mimetyk i krótko działający lek przeciwcholinergiczny
- wziewnymi glikokortykosteroidami.

Wnioskowana technologia zalecana jest u pacjentów z chorobą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, jako leczenie standardowe w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami wziewnymi. W wytycznych zwraca się również uwagę na leczenie nefarmakologiczne obejmujące głównie zaprzestanie palenia.

Jako alternatywną technologię medyczną wybrano bromek glikopironiowy (GLY) oraz tiotropium (TIO) – leki zarejestrowane w tym samym wskazaniu, należące do tej samej grupy długodziałających

antagonistów muskarynowych (LAMA). Obie substancje czynne zalecane są przez polskie oraz światowe wytyczne praktyki klinicznej i są refundowane w ramach wnioskowanej grupy limitowej, zaś ich wskazanie refundacyjne pokrywa się z wnioskowanym (leczenie podtrzymujące w POChP). Dla tiotropium (Spiriva) wyróżniono dodatkowo szczegółowe wskazanie: ciężką postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, w którym jest ono refundowane z poziomem odpłatności – ryczałt.

Opis wnioskowanego świadczenia

Umeklidyniowy bromek (UMEC) – substancja czynna leku Incruse - jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego. Jest pochodną chinuklidyny, wykazującą aktywność wobec różnych podtypów cholinergicznego receptora muskarynowego (lek przeciwcholinergiczny). Mechanizm rozszerzającego oskrzela działania umeklidyniowego bromku polega na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholinę do receptorów muskarynowych w mięśniach gładkich dróg oddechowych.

Wskazaniem rejestracyjnym dla leku Incruse jest podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

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 kliniczną oparto na 8 pierwotnych badaniach z randomizacją, których wykorzystanie miało na celu przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy umeklidynium a tiotropium i glikopironium. Tylko jedno z nich oceniało skuteczność umeklidynium:

- *Donohue 2013*: wieloośrodkowe RCT III fazy porównujące UMEC (N=418) z UMEC/VI (umeklydinium/wilanterol, N=413) oraz PLC (N=280); okres obserwacji 24 tyg., wiarygodność metodologiczna 5 pkt. w skali Jadad.

Trzy badania porównywały efektywność kliniczną tiotropium z leczeniem skojarzonym umeklidynium z wilanterolem (UMEC/VI):

- *Decramer 2014a*: wieloośrodkowe RCT, podtyp IIa, przeprowadzone w oparciu o technikę double dummy, TIO (N=208) vs. UMEC/VI (212), okres obserwacji 25 tyg. (24 tyg. leczenia + 1 tydzień po), wiarygodność metodologiczna 3 pkt. w skali Jadad;
- *Decramer 2014b*: wieloośrodkowe RCT, podtyp IIa, przeprowadzone w oparciu o technikę double dummy, TIO (N=215) vs. UMEC/VI (217), okres obserwacji 25 tyg. (24 tyg. leczenia + 1 tydzień po), wiarygodność metodologiczna 3 pkt. w skali Jadad;
- *Maleki-Yazdi 2014*: wieloośrodkowe RCT, podtyp IIa, przeprowadzone w oparciu o technikę double dummy, TIO (N=451) vs. UMEC/VI (454), okres obserwacji 25 tyg. (24 tyg. leczenia + 1 tydzień po), wiarygodność metodologiczna 3 pkt. w skali Jadad.

W czterech badaniach porównywano efektywność kliniczną glikopironium z placebo (PLC):

- GLOW 1: wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie RCT, z grupami równoległymi (podtyp II A), porównujące GLY (N=550) z PLC (N=267); okres obserwacji 26 tyg., wiarygodność metodologiczna 4 pkt. w skali Jadad;
- GLOW 2: wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie RCT, z grupami równoległymi (podtyp II A), porównujące GLY (N=525) z PLC (N=268); okres obserwacji 52 tyg., wiarygodność metodologiczna 4 pkt. w skali Jadad;
- GLOW 7: wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie RCT, z grupami równoległymi (podtyp II A), porównujące GLY (N=305) z PLC (N=154); okres obserwacji 26 tyg., wiarygodność metodologiczna 5 pkt. w skali Jadad;
- SHINE: wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie RCT, z grupami równoległymi (podtyp II A), porównujące GLY (N=473) z PLC (N=232); okres obserwacji 26 tyg., wiarygodność metodologiczna 5 pkt. w skali Jadad.

Dodatkowo, wnioskodawca przekazał materiały dot. nieopublikowanego randomizowanego badania 201316, które bezpośrednio porównywało UMEC z TIO.

Skuteczność

UMEC vs. TIO

Istotne statystycznie różnice pomiędzy UMEC a TIO odnotowano:

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

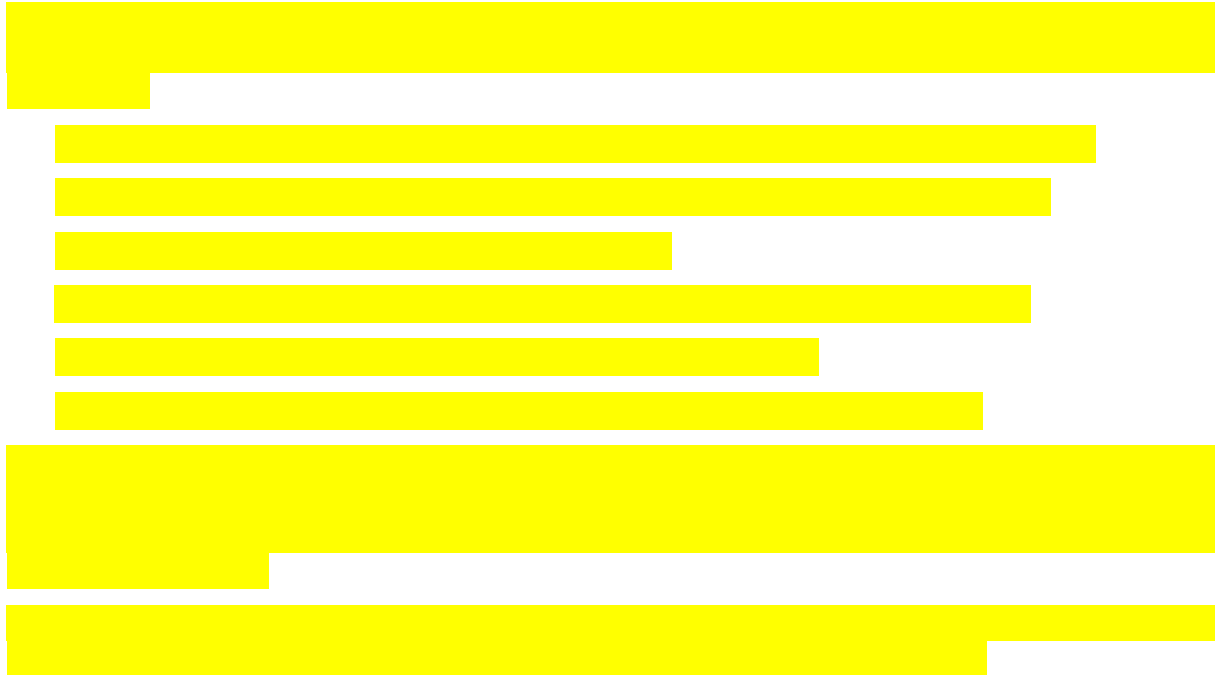
UMEC vs. GLY

Analiza pośrednia wykazała, że dla żadnego z klinicznie istotnych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami UMEC vs GLY:

- Zgony: OR (95% CI) = 4,62 (0,07; 307,08)
- Istotna kliniczne odpowiedź na leczenie wg TDI: OR (95% CI) = 0,99 (0,69; 1,42)
- Istotna kliniczne poprawa QoL wg SGRQ: OR (95% CI) = 1,12 (0,76; 1,65)
- Zaostżenia POChP: OR (95% CI) = 0,91 (0,50; 1,65)

Bezpieczeństwo

UMEC vs. TIO



UMEC vs. GLY

Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie porównania pośredniego wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść ocenianej technologii:

- zastosowanie UMEC ponad 3 krotnie zwiększało szansę utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych: OR (95% CI) = 3,26 (1,26; 8,45).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami dla punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem: OR (95% CI) = 2,54 (1,00; 6,40) - należy zauważyć, że wynik jest na granicy poziomu istotności statystycznej i wskazuje, że ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały ponad 2,5 razy częściej po stronie ocenianej technologii
- zdarzenia niepożądane ogółem: OR (95% CI) = 1,38 (0,96; 2,00)
- utrata pacjentów z badania ogółem: OR (95% CI) = 1,07 (0,69; 1,67)
- utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia: OR (95% CI) = 1,27 (0,45; 3,62)
- utrata pacjentów z badania z powodu naruszenia protokołu: OR (95% CI) = 1,93 (0,46; 8,20)
- utrata pacjentów z badania z powodu wycofania zgody: OR (95% CI) = 0,81 (0,34; 1,89)

Pomimo, iż w przypadku pozostałych punktów końcowych uzyskane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej warto zauważyć, że dla większości, uzyskane wyniki wskazywały na większą częstość występowania w grupie UMEC niż GLY.

Ograniczenia

Oceniając skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii należy mieć na uwadze, że istnieją czynniki ograniczające wiarygodność analizy:

- wyniki bezpośredniego porównania UMEC z TIO pochodzą z nieopublikowanego badania, co ogranicza możliwość jego weryfikacji;
- w wykorzystanych do porównania pośredniego badaniach oceniających skuteczność tiotropium względem placebo nie zastosowano zaślepienia próby, a w badaniach porównujących glikopironium z placebo nie uwzględniono informacji dotyczących utajenia procesu randomizacji, co pośrednio wiarygodność metodologiczną wyników porównania pośredniego.

Dodatkowo, na niepewność wyników analizy mają wpływ następujące czynniki:

- brak możliwości bezpośredniego porównania umeklidynium z glikopironium, wnioskodawca dokonał porównania pośredniego, które zawsze wiąże się z pewnym ograniczeniem możliwości wnioskowania na jego podstawie, co wynika charakteru samego porównania;
- brak badań długookresowych, które w pełni odpowiadałyby na pytanie o długookresowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania UMEC – walijski raport AWMSG 2014¹ wskazuje, że badanie powinno obejmować okres co najmniej 1 roku, gdyż zaostrzenia choroby mogą być związane z porami roku, co może mieć wpływ na wyniki badania;
- brak badań, które dotyczyłyby populacji osób dorosłych poniżej 40 roku życia, którzy również należą do populacji docelowej dla ocenianego leku (wnioskowana populacja to osoby dorosłe).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca 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 2016 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.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie opłacalności stosowania UMEC vs. TIO oraz UMEC vs. GLY za pomocą analizy minimalizacji kosztów (CMA), która na podstawie porównań pośrednich z GLY i TIO zakładała ich równą skuteczność. Dodatkowo, dla porównania UMEC vs. TIO przedstawiono analizę użyteczności kosztów (CUA), która bazowała na wynikach nieopublikowanego

¹ *All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Umeclidinium Incruse®) 55 micrograms inhalation powder. Reference number:1352. October 2014*

badania NCT01313650. W CMA przyjęto roczny horyzont czasowy, a w CUA – dożywotni. Wyniki analiz przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.

CMA

Z perspektywy NFZ stosowanie Incruse w miejsce:

- Seebri Breezhaler (GLY) wiąże się z większymi o [redacted] kosztami.
- Spiriva (TIO) refundowanym z tym samym poziomem odpłatności co wnioskowane warunki dla Incruse (30%) wskazuje na brak różnic w kosztach.
- TIO refundowanym z ryczałtową odpłatnością pacjenta wskazuje na oszczędności NFZ w wysokości [redacted], co jest związane z większą dopłatą pacjenta niż w przypadku opłaty ryczałtowej.

Z perspektywy wspólnej stosowanie Incruse generuje:

- większe koszty od glikopironium o [redacted],
- identyczne koszty jak Spiriva (tiotropium),
- oszczędności o [redacted] w porównaniu do Spiriva (tiotropium) + Handihaler.

Progowa cena zbytu netto wynosi:

[redacted] dla porównania z GLY: [redacted]

- [redacted]

CUA

Z perspektywy NFZ wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że terapia UMEC jest dominująca nad terapią TIO: generuje efekt zdrowotny równy 0,106 QALY oraz oszczędności w wysokości 2 018,54 zł.

Z perspektywy wspólnej jest ona kosztowo-efektywna: powoduje wzrost wartości QALY o 0,106 oraz generuje dodatkowe wydatki w wysokości 107,94 zł, co się przekłada na ICUR w wysokości 1 016,85 zł/QALY.

Przy wartości ICUR równej 1 016,85 zł/QALY progowa cena zbytu netto opakowania leku Incruse wynosi [redacted].

Żaden z testowanych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodował zmiany wnioskania dotyczącego opłacalności wnioskowanej technologii.

Ograniczenia

Na wiarygodność oszacowań analizy ekonomicznej mają wpływ, przede wszystkim, ograniczenia związane z jakością danych klinicznych i sposobem ich zaimplementowania w analizie użyteczności kosztów, które na podstawie [redacted] doprowadziły do wygenerowania inkrementalnego efektu zdrowotnego w wysokości powyżej 0,1 QALY, w szczególności:

- założenie, że zaobserwowany w RCT [redacted] będzie się utrzymywał w każdym cyklu dożywotniego horyzontu czasowego. Warto zwrócić uwagę na wskazaną w walijskiej rekomendacji AWMSG 2014 uwagę, że zaobserwowana w 12 tyg. różnica w wielkości FEV1 względem komparatorów zmniejszała się w 24 tyg., co podważa zasadność ekstrapolowania wyników [redacted] na dożywotni horyzont czasowy;

- brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych dla porównania z GLY, chociaż porównanie pośrednie wskazało na wyższy odsetek utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych (OR=3,26), co tylko w pewnym stopniu może być tłumaczone faktem, że w ocenie rezygnacji z badania ogółem

oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC i GLY;

- niska wiarygodność zewnętrzna wyników CUA: brak różnic efektywności pomiędzy umeklidynium a komparatorami lub ponad 100-krotnie mniejszy względny efekt zdrowotny (oszacowany na podstawie porównania pośredniego) niż obliczony w CUA wnioskodawcy, ale wynika to z faktu uwzględnienia w analizie wnioskodawcy wyników nieopublikowanych wcześniej badań.

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.



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.

Oszacowania analizy wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz pacjenta w horyzoncie czasowym obejmującym 2 lata i 8 miesięcy (od maja 2016 r. grudnia 2018 r.). Uwzględniono jedynie koszty refundowanych leków LAMA oraz wnioskowanej technologii. Oszacowania oparto na danych NFZ (DGL) o liczbie zrefundowanych opakowań ww. produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1 dla lat 2012-2015, które następnie ekstrapolowano na przyjęty horyzont czasowy. Oszacowana w scenariuszu prawdopodobnym liczba pacjentoterapii wyniosła 3 358 w 2016 r., 11 294 w 2017 oraz 13 820 w roku 2018.

Z perspektywy NFZ, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Incruse spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 46,7 tys. zł, 168,4 tys. zł oraz 214,3 tys. zł dla lat 2016–2018, a z perspektywy pacjenta wiązać się będzie ze wzrostem wydatków świadczeniobiorcy o ok. 2,7 tys. zł, 16,8 tys. zł oraz 26,0 tys. zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Uwzględnienie zmiany podstawy limitu w grupie 201.2, wynikające z opublikowania nowego obwieszczenia MZ spowodowało, że wysokość dopłaty NFZ dla leków wydawanych za odpłatnością 30% wynosi tyle samo dla wszystkich produktów leczniczych (95,34 zł) – w tym dla Incruse. W związku z tym, dla wariantu podstawowego, z perspektywy NFZ, inkrementalne koszty wyniosą 0 zł dla każdego roku analizowanego horyzontu czasowego. Z perspektywy pacjenta, koszty inkrementalne w wariantcie podstawowym w latach 2016-2018 będą się kształtowały na poziomie 49,4 tys. zł, 185,1 tys. zł oraz 240,2 tys. zł.

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wpływ mają następujące czynniki:

- nie przedstawiono analizy wrażliwości, która obejmowałaby przyjęte arbitralnie parametry, np. założenia o 1% przejściu rynku leków z grupy 201.2 wydawanych za odpłatnością ryczałtową;
- nie podano sposobu doboru regresji wykorzystanej w ekstrapolowaniu historycznych danych NFZ na przyjęty horyzont czasowy;
- założono, że prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Incruse będzie kształtować się na takim samym poziomie jak w przypadku produktu Seebri Breezhaler w początkowym okresie jego refundacji (od września 2014 r.). Argumentacja wnioskodawcy dotycząca zbliżonej ceny wnioskowanej technologii i ww. leku, a także dostępnością danych dla jego sprzedaży nie stanowi merytorycznego uzasadnienia przyjętej metodyki.
- brak przedstawienia danych odnoszących się do szacowanej liczebności populacji docelowej - przedstawione przez wnioskodawcę dane odnoszą się do liczby pacjentoterapii, natomiast rzeczywista liczba pacjentów może odbiegać od przedstawionych przez wnioskodawcę danych - chociażby z uwagi na zaostrzenia sezonowe choroby, czy też fakt braku stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (*compliance*).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Zaproponowanym źródłem oszczędności płatnika publicznego jest obniżenie do poziomu 150 zł. ceny zbytu netto dla leku Zeffix (lamivudinum) stosowanego w ramach programów lekowych B.1 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD – 10 B18.1) oraz B.43 Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem (ICD – 10 B18. W tym B18.0, B18.1, B18.8, B18.9; B19 w całości; C82; C83; Z94). W dniu złożenia wniosku urzędowa cena zbytu leku wynosiła 210,60 zł (CZN – 195 zł). Obecnie, od 1 stycznia 2016 obowiązuje cena zbytu netto 150 zł.

Przedstawione rozwiązanie pozwala wygenerować oszczędności NFZ w wysokości 826 385 zł rocznie, co przewyższa wartość dodatkowych wydatków oszacowanych w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (polskie: *Polskie Towarzystwo Chorób Płuc* - PTChP 2015, czeskie: *Czech Pneumological and*

Phthysiological Society - CzPPS 2013, amerykańskie: *Institute for Clinical Systems Improvement* – ICSI 2013, pochodzące z Australii i Nowej Zelandii: *The Thoracic Society of Australia and New Zealand* – TSANZ 2015 oraz międzynarodowe: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* - GOLD 2015 *European Respiratory Society / American College of Physicians / American College of Chest Physicians / American Thoracic Society* (ERS/ACP/ACCP/ATS 2011).

Zalecana terapia zależy od nasilenia objawów choroby, ryzyka wystąpienia zaostrzeń oraz od dostępności leków. Umeclidynium wymieniane jest jako jeden z długodziałających leków antycholinergicznych (LAMA) rekomendowanych w leczeniu POChP. W czeskiej rekomendacji został wyszczególniony jako lek z grupy U-LAMA (*ultralong-acting muscarinic antagonist*) w leczeniu objawowych pacjentów z POChP, u których parametr FEV1 mierzony po przyjęciu leków rozszerzających oskrzela wynosi 60-80% przewidywanej wartości, a w szczególności u chorych z FEV1 <60%. W wytycznych zwraca się również uwagę na leczenie niefarmakologiczne obejmujące głównie zaprzestanie palenia.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, wszystkie pozytywne:

- *Scottish Medicines Consortium 2014* (Szkocja) – Wskazano na wyższą skuteczność bromku umeclidyniowego niż placebo w zakresie polepszenia czynności życiowych płuc oraz leczeniu objawowym (np. duszność). Lek ten uznano za alternatywę do innych leków z grupy LAMA;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2014* (Australia) – W ocenianym porównaniu UMEC i TIO, zarówno profil bezpieczeństwa jak i skuteczność określono na podobnym poziomie. Stosowanie UMEC uznano za umiarkowanie korzystne i wskazano, iż powinien być on stosowany jako kolejna opcja terapeutyczna dla chorych z POChP obok bromku tiotropium, glikopironium czy akclidynium;
- *All Wales Medicines Strategy Group 2014* (Walia) – uznano ją za terapię opcjonalną w leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów dorosłych pacjentów z POChP;
- *Canadian Drug Expert Committee 2015* (Kanada) – rekomendacja do stosowania bromku umeclidyniowego w monoterapii na warunkach analogicznych do innych leków z grupy LAMA. Wśród powodów wskazano na wyższą skuteczność niż placebo, oraz koszt niższy od kosztu innych leków z grupy LAMA.

W dniu złożenia wniosku leku Incruse był dostępny w obrocie w 13 krajach UE i EFTA, a finansowany w 9 (na 31 wskazanych). Nie był finansowany ze środków publicznych w żadnym z krajów o PKB *per capita* zbliżonym do Polski. W ramach uwag zgłoszonych do opublikowanej analizy weryfikacyjnej Agencji wnioskodawca zamieścił informację, że w lutym 2016 r. Incruse refundowany jest w 20 krajach na 31 wskazanych, ale nie przedstawiono bardziej szczegółowej informacji na ten temat.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.12.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.3079.2015.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Incruse (umeclidyniowy bromek), proszek do inhalacji, proszek do inhalacji, 55 µg, 30 dawek, EAN 5909991108953, we wskazaniu do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), 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 25/2016 z dnia 14 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Incruse (umeclidyniowy bromek) kod EAN: 5909991108953, we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2016 z dnia 14 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Incruse (umeklidyniowy bromek) kod EAN: 5909991108953, we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
2. Raport nr AOTMiT-OT-4350-32/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Incruse (umeklidyniowy bromek) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza weryfikacyjna.