



Rekomendacja nr 113/2019

z dnia 30 grudnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Orcibest, siarczan orcyprenaliny, w postaci tabletek oraz syropu we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Orcibest, siarczan orcyprenaliny, w postaci tabletek oraz syropu we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Orcibest, siarczan orcyprenaliny, w postaci tabletek oraz syropu we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono wysokiej jakości badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Zidentyfikowano tylko jedno badanie (Chin 1975), które jest serią przypadków oceniającą skuteczność orcyprenaliny w porównaniu z izoprenalina w leczeniu całkowitego bloku AV oraz innych form bradykardii. Należy podkreślić, że odnalezione badanie stanowi dowód niskiej jakości i zostało opublikowane ponad 40 lat temu, nie odnaleziono nowszych doniesień naukowych. Ponadto, włączone badanie uwzględniało pacjentów z całkowitym blokiem serca i bradykardią zatokową, tym samym dotyczyło węższej niż wnioskowana populacji.

Wyniki badania Chin 1975 wskazują, że większość pacjentów stosujących doustną orcyprenalina uzyskała dobrą odpowiedź na leczenie. W celu porównania skuteczności orcyprenaliny z izoprenalina 9 pacjentów stosujących uprzednio orcyprenalina przez miesiąc, przeszło na leczenie izoprenalina o przedłużonym uwalnianiu (postacie doustne). W opinii



autorów badania izoprenalina skutkowała równie dobrą odpowiedzią na leczenie co orcyprenalina.

Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa, w badaniu Chin 1975 z analizowanej grupy pacjentów stosujących doustną orcyprenalinę zmarły dwie osoby, a u dwóch wystąpił blok zatokowo-przedsionkowy. Wszyscy pacjenci stosujący doustną orcyprenalinę wskazali na wystąpienie kołatania serca, a trzech pacjentów zgłosiło wystąpienie drżenia mięśni.

Zgodnie z danymi WHO do najczęściej występujących działań niepożądanych orcyprenaliny należą: zaburzenia serca (tachykardia, palpacje, zatrzymanie akcji serca), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (skurcz oskrzeli, duszność, kaszel) oraz zaburzenia układu nerwowego (drżenie, ból głowy, zawroty głowy).

Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt brutto terapii lekiem Orcibest w postaci tabletek w analizowanych wskazaniach wyniesie w całej populacji docelowej (tj. 13 pacjentów) ok. 30 546 PLN, roczny koszt terapii lekiem Orcibest w postaci syropu w populacji docelowej leczonej uprzednio tą postacią leku (tj. 12 pacjentów) wyniesie ok. 20 412 PLN.

Odnalezione rekomendacje dot. leczenia dysfunkcji węzła zatokowego oraz bloku AV nie wskazują na możliwość zastosowania orcyprenaliny w analizowanych wskazaniach. Natomiast nie odnaleziono wytycznych dotyczących terapii zaburzeń rytmu serca w postaci rytmu węzłowego.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Orcibest, siarczan orcyprenaliny, w postaci tabletek oraz syropu, we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Blok przedsionkowo-komorowy (ang. atrio-ventricular, AV)

Blok AV oznacza utrudnienie lub zablokowanie przewodzenia z przedsionków do komór, które może pojawić się na każdym poziomie – od łącza przedsionkowo-komorowego (AV, tj. węzeł AV, otoczka węzła, dwa szlaki przedsionkowo-węzłowe oraz pęczek Hisa) do niżej położonych struktur odpowiedzialnych za przewodzenie śródkomorowe. Zaburzenia przewodzenia dotyczą najczęściej tylko jednego miejsca, lecz mogą się również pojawić jednocześnie na kilku poziomach. Ze względu na umiejscowienie wyróżniamy blok AV proksymalny, który występuje na poziomie węzła AV oraz dystalny – występujący poniżej węzła AV. Ze względu na nasilenie wyróżniamy trzy główne postaci bloku, blok AV I°, II° oraz całkowity blok AV - III°. Przyczynami powstawania bloku AV mogą być m.in.: zawał serca, niedokrwienie, czy zwyrodnienie układu przewodzącego, ale również przyjmowane leki takie jak:
β-blokery, werapamil czy diltiazem.

Objawy kliniczne u chorych z blokiem AV są bardzo różne i zależą od wielu czynników, a także od stopnia zaawansowania.

Blok AV może być wrodzony, a jego występowanie szacuje się na ok 1:15 000-1:22 000 żywych urodzeń.

Dysfunkcja węzła zatokowego

Dysfunkcja węzła zatokowego to zespół nieprawidłowości prowadzących do nieodpowiedniej częstotliwości rytmu zatokowego, zbyt wolnych do bieżących potrzeb fizjologicznych, co prowadzi do objawów klinicznych lub arytmii. Zaburzenia automatyzmu i przewodzenia zatokowo-przedsionkowego mogą mieć charakter przejściowy lub stały i wtedy rozpoznaje się chorobę węzła zatokowego. Najczęstszymi przyczynami powstawania dysfunkcji są choroby niedokrwienne serca, kardiomiopatie czy choroby tkanki łącznej.

Nasilenie objawów klinicznych jest ściśle związane z częstością akcji serca lub czasem trwania przerwy i mogą obejmować od łagodnego zmęczenia do omdleń, które są najczęstszymi objawami.

Zespół chorego węzła zatokowego może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej u osób starszych. Szacuje się, że dysfunkcja ta występuje u ok. 1:600 osób w podeszłym wieku i jest przyczyną wszczepienia >50% stymulatorów serca.

Zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego

Rytm węzłowy (ang. *junctional rhythm*) występuje, gdy impuls elektryczny serca pochodzi albo z otoczki węzła przedsionkowo-komorowego (z ognisk bodźcotwórczych), albo z pęczka Hisa, a nie z węzła zatokowego. Obecnie twierdzi się, że bodźce pochodzą z „okolic węzła”, zatem właściwym określeniem dla tych pobudzeń jest pobudzenia z łącza przedsionkowo-komorowego. Stany, które mogą doprowadzić do zastępczego rytmu z łącza AV to m.in. uraz klatki piersiowej, zespół chorej zatoki, radioterapia, zapalenie mięśnia sercowego, ale również zastosowanie takich leków jak klinidyna czy rezerpina. Pobudzenie z łącza AV jest typowe dla osób z dysfunkcją węzła zatokowego.

Pacjenci z pobudzeniami z łącza AV mogą mieć różne objawy lub mogą być bezobjawowi w zależności od podstawowej przyczyny występowania rytmu z łącza AV.

Pobudzenie z łącza przedsionkowo-komorowego jest typowe dla osób z dysfunkcją węzła zatokowego, który występuje u 1 pacjenta na 600 pacjentów >65 roku życia w Stanach Zjednoczonych. Pobudzenia z łącza AV są obserwowane w takim samym stopniu u kobiet jak i u mężczyzn.

Alternatywna technologia medyczna

Wśród odnalezionych wytycznych klinicznych, tylko jedne wskazywały na możliwość zastosowania farmakoterapii w dysfunkcji węzła zatokowego oraz bloku przedsionkowo-komorowym. Jedynym lekiem z grupy agonistów receptorów beta-adrenergicznych zalecanym u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego związaną z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają małe prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego oraz u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia związanym z objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają niskie prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego jest izoproterenol (izoprenalina). Innymi lekami zalecanymi u tych pacjentów były leki adrenergiczne i dopaminergiczne takie jak: dopamina, dobutamina lub epinefryna. W bradykardii związanej z dysfunkcją węzła zatokowego lub blokiem AV II lub III stopnia, w wyszczególnionych populacjach pacjentów były wymieniane także: atropina oraz teofilina / aminofilina.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. żadna z powyższych substancji czynnych nie jest obecnie refundowana.

Zgodnie z Rejestrem Produktów Leczniczych obecnie w obrocie w Polsce:

- nie ma dostępnych produktów leczniczych zawierających izoproterenol (izoprenalinę),
- nie ma produktów leczniczych w postaci doustnej zawierających dopaminę (dostępne są tylko 3 produkty stosowane w infuzji),
- nie ma produktów leczniczych w postaci doustnej zawierających dobutaminę (dostępne są tylko 2 produkty stosowane w infuzji),

- nie ma produktów leczniczych w postaci doustnej zawierających epinefrynę (adrenalinę) (dostępne jest 12 produktów stosowanych w iniekcji),
- nie ma produktów leczniczych w postaci doustnej zawierających atropinę (dostępne są tylko 2 produkty stosowane w iniekcji oraz 1 produkt w postaci kropli do oczu),
- nie ma produktów leczniczych w postaci doustnej zawierających teofilinę (dostępny jest jeden produkt w postaci do infuzji),
- nie ma dostępnych produktów leczniczych zawierających aminofilinę.

Ze względu na powyższe przyjęto, że alternatywną technologią dla orcyprenaliny będzie inny lek z grupy agonistów receptorów beta-adrenergicznych zalecany w wytycznych w leczeniu pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego lub blokiem AV II lub III stopnia, związanym z objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, czyli izoproterenol (izoprenalina) stosowana doustnie. Lek ten ma najbardziej zbliżony mechanizm działania do orcyprenaliny i mógłby być dostępny dla pacjentów w ramach importu docelowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Głównym składnikiem leku Orcibest jest siarczan orcyprenaliny - agonista receptora β_2 -adrenergicznego rozszerzający oskrzela, którego mechanizm działania polega na zwiększeniu poziomu cyklicznego monofosforanu adenozyliny (cAMP, przekaźnik stosowany do przeniesienia efektów niektórych hormonów do komórek).

Produkt Orcibest (siarczan orcyprenaliny) w postaci tabletek i syropu we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego, nie został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej i nie jest dostępny w sprzedaży na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Odnaleziono informację, iż lek ten zarejestrowany jest w Indiach.

Należy podkreślić, że nie odnaleziono Charakterystyki Produktu Leczniczego Orcibest, ani ulotki dla pacjenta. Zatem informacje nt. leku zaczerpnięto z dostępnych portali internetowych zbierających dane o lekach, bądź ze stron internetowych aptek/sklepów internetowych.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami nt. leku, jego zastosowanie obejmuje według:

- *United Pharmacies* - leczenie astmy, wszelkie skurcze oskrzeli spowodowane innymi obturacyjnymi czynnikami związanymi z oddychaniem (rozedma płuc, zapalenie oskrzeli).
- *TabletWise* - leczenie, kontrolowanie, prewencję i poprawę: wolnego rytmu serca, zwężenia dróg oddechowych, dysfunkcji płuc, astmy, objawów odwracalnej niedrożności dróg oddechowych.
- *Practo* - w celu łagodzenia objawów takich jak: świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, kaszel, spowodowanych przez astmę oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP).
- *1mg* - astma oraz POChP.

Wnioskowane wskazania nie zawierają się ww. obszarach zastosowania leku Orcibest.

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.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania orcyprenaliny odnaleziono opis serii przypadków (Chin 1975) dot. pacjentów z całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym lub dysfunkcją węzła zatokowego. Celem badania była ocena skuteczności orcyprenaliny (Alupent) i porównanie jej z izoprenalina (Saventrine) w leczeniu całkowitego bloku serca (całkowity blok przedsionkowo-komorowy) oraz innych formach bradyarytmii. W odnalezionym badaniu część pacjentów po miesięcznym stosowaniu doustnej orcyprenaliny przechodziło na terapię doustną izoprenalina o przedłużonym uwalnianiu.

W odniesieniu do okresu obserwacji w zależności od sposobu podania leku:

- dożylny bolus orcyprenaliny od 250 do 1000 mg – pacjenci byli monitorowani w sposób ciągły,
- dożylny wlew orcyprenaliny od 7 do 14 mg na minutę – pacjenci byli monitorowani w sposób ciągły do przywrócenia rytmu zatokowego lub do czasu gdy tętno i rytm serca były stabilne i satysfakcjonujące,
- doustna orcyprenalina z dawką początkową 40 mg, zwiększaną w zależności od odpowiedzi na leczenie, stosowana co 4 godziny przez 1 miesiąc – pacjenci z całkowitym blokiem po ostrym zawałe mięśnia sercowego rozpoczęli terapię 48 godzin po wystąpieniu zawału i byli monitorowani w sposób ciągły do przywrócenia rytmu zatokowego lub rozpoczęcia przezżywej stymulacji serca, pozostali pacjenci byli monitorowani regularnie w trybie ambulatoryjnym.

Liczba pacjentów w zależności od podania leku i stosowanych dawek wynosiła:

- dożylny bolus orcyprenaliny – 11 pacjentów z całkowitym blokiem serca, 2 pacjentów z niewielkimi arytmiami,
- dożylny wlew orcyprenaliny – 11 pacjentów (w tym 8 z grupy powyższej) z całkowitym blokiem serca, który wystąpił pierwszego dnia wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego, 1 pacjent z całkowitym blokiem serca z powodu twardziny,
- doustna orcyprenalina – 5 pacjentów z całkowitym blokiem serca z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, 4 pacjentów z całkowitym blokiem serca z powodu choroby niedokrwiennej serca, 5 pacjentów z idiopatycznym całkowitym blokiem serca, 3 pacjentów z całkowitym blokiem serca o różnej etiologii, 5 pacjentów z bradykardią zatokową.

Odpowiedź na leczenie u pacjentów ze stabilną bradyarytmią była klasyfikowana jako:

- dobra odpowiedź – wystąpienie większego niż o 30% wzrostu częstości akcji serca lub przywrócenie normalnego przewodnictwa,
- zadowalająca odpowiedź – stabilny wzrost częstości akcji serca (o 20-29%) bez efektów ubocznych,
- niezadowalająca odpowiedź – mniejszy niż o 20% wzrost akcji serca lub rozwój ciężkiej arytmii.

Jakość badania Chin 1975 oceniono na 3/8 pkt wg skali NICE.

Skuteczność

Badanie Chin 1975

- Podgrupa z chorobą niedokrwieną serca (ostry zawał dolnej ściany mięśnia sercowego, przewlekła choroba niedokrwieną serca) i całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym

W powyższym badaniu dziewięciu pacjentów z całkowitym blokiem AV stosowało orcyprenalinę. U wszystkich pacjentów z chorobą niedokrwienną serca zastosowanie doustnej orcyprenaliny skutkowało dobrą odpowiedzią (wystąpienie większego niż o 30% wzrostu częstości akcji serca lub przywrócenie normalnego przewodnictwa).

Z publikacji wynika, że u 4 z 5 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego zastosowano tymczasową stymulację serca. Trzech z nich stosowało doustną orcyprenalinę po usunięciu elektrod i ponownym wystąpieniu całkowitego bloku serca. Stosowanie doustnej orcyprenaliny było przerwane u pięciu pacjentów z podgrupy z chorobą niedokrwienną serca (u 3 spontanicznie powrócił rytm zatokowy, u 1 wszczepiono stały stymulator serca, 1 zmarł). U jednego pacjenta rozwinął się częstoskurcz komorowy.

- Podgrupa z chorobą idiopatyczną

Wszyscy pacjenci z idiopatycznym całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym stosowali doustną orcyprenalinę. Czterech pacjentów, którzy mieli co najmniej jeden napad Stokesa-Adamsa przed terapią i byli obserwowani przez okres 18 miesięcy, wykazało zadowalającą odpowiedź. Żaden z pacjentów nie miał napadów Stokesa-Adamsa podczas terapii i wszyscy doświadczyli poprawy objawów.

- Podgrupa z różną etiologią

Pacjent z twardziną i całkowitym blokiem serca nie odpowiedział na doustną orcyprenalinę i cierpiał z powodu nawrotu napadów Stokesa-Adamsa. Drugi pacjent z całkowitym blokiem serca z powodu zastoinowej kardiomiopatii zareagował początkowo zadowalająco, ale był następnie poddany stymulacji serca z powodu nawrotu napadów Stokesa-Adamsa. Nie podano informacji o trzecim pacjencie.

- Podgrupa z dysfunkcją węzła zatokowego

Wszyscy pacjenci wykazali dobrą odpowiedź na leczenie.

Porównanie skuteczności orcyprenaliny i izoprenaliny

W badaniu Chin 1975 9 pacjentów przyjmujących doustną orcyprenalinę przez miesiąc przeszło na leczenie produktem Saventrine zawierający chlorowodorek izoprenaliny. Trzech z tych pacjentów cierpiało na idiopatyczny całkowity blok serca a 4 na dysfunkcję węzła zatokowego (brak informacji o dwóch pozostałych pacjentach). W opinii autorów badania izoprenalina skutkowała równie dobrą odpowiedzią na leczenie co orcyprenalina.

Bezpieczeństwo

Z analizowanej grupy pacjentów stosujących doustną orcyprenalinę zmarły dwie osoby oraz u dwóch wystąpił atak/blok zatokowo-przedsionkowy. Wszyscy pacjenci stosujący doustną orcyprenalinę wskazali na wystąpienie kołatania serca, w sytuacji gdy zostali bezpośrednio zapytani o odczuwanie specyficznych dla kołatania serca objawów. Tylko dla dwóch z nich objawy były kłopotliwe. Trzech pacjentów zgłosiło wystąpienie drżenia mięśni, w sytuacji gdy dawka orcyprenaliny wynosiła 90 mg co 4 godziny. W momencie redukcji dawki wystąpiła poprawa objawów. Nie zgłaszano objawów niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego.

Porównanie bezpieczeństwa orcyprenaliny i izoprenaliny

W publikacji Chin 1975 wskazano, że izoprenalina powodowała poważniejsze objawy kołatania serca niż orcyprenalina. Jeden z czterech pacjentów, którzy przeszli na leczenie doustną izoprenalina po wcześniejszej terapii doustną orcyprenalina, nie tolerował terapii izoprenalina z powodu poważnych palpacji wywołanych podaniem jednej tabletki leku Saventrine. U jednego pacjenta wystąpiły bóle głowy i zaczerwienienie twarzy.

Zdaniem autorów badania doustna orcyprenalina może mieć silniejszy efekt chronotropowy niż jonotropowy, co może tłumaczyć rzadsze występowanie efektów ubocznych podczas leczenia orcyprenalina, takich jak kołatanie serca, bóle głowy i uderzenia gorąca. Ponadto zdaniem autorów badania orcyprenalina nie wydaje się lepsza od izoprenaliny o przedłużonym uwalnianiu i wybór pomiędzy tymi lekami powinien być uzależniony od ceny i dostępności.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency*, EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration*, FDA; Światowa Organizacja Zdrowia ang. *World Health Organization*, WHO) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Orcibest.

Zgodnie z odnalezionymi na różnych portalach internetowych informacjami nt. leku, działania niepożądane produktu leczniczego Orcibest obejmują wg:

- *United Pharmacies*:
 - ✓ zawroty głowy, niepokój, zmęczenie, pocenie się, drżenie rąk;
- *TabletWise*:
 - ✓ drżenie, ból gardła, skurcze mięśni, kaszel, nudności, podwyższone stężenie glukozy, zwiększone stężenie potasu we krwi, bezsenność, zmiana smaku, zgaga.
Niektóre z działań niepożądanych mogą być rzadkie, ale poważne. Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie w przypadku utrzymywania się ich. Tabletki Orcibest mogą również powodować działania niepożądane inne niż wymienione powyżej;
- *Practo*:
 - ✓ rzadkie: biegunka, zawroty głowy i omdlenia, ból głowy, nudności i wymioty, katar;
 - ✓ częstość nieznana: szybkie, pulsujące lub nieregularne bicie serca, drżenie nóg, ramion, dłoni lub stóp;
- *1mg*:
 - ✓ częste: drżenie, ból głowy, niepokój, bezsenność (trudności ze snem), kołatanie serca.

Zgodnie z zestawieniami wg WHO wśród działań niepożądanych po zastosowaniu produktu Orcibest najczęściej raportowano:

- zaburzenia serca (351 przypadków), w tym najczęściej tachykardia (218), palpitacje (69), zatrzymanie akcji serca (37);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (328 przypadków), w tym najczęściej skurcz oskrzeli (107), duszność (101), kaszel (99);
- zaburzenia układu nerwowego (311 przypadków), w tym najczęściej drżenie (140), ból głowy (38), zawroty głowy (36);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (260 przypadków);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (205 przypadków).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- brak wysokiej jakości badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Odnaleziono jedną serię przypadków stanowiącą dowód niskiej jakości (Chin 1975), ponadto odnalezione badanie jest stosunkowo stare, zaś nie odnaleziono nowszych doniesień naukowych;
- włączone badanie uwzględniało pacjentów z całkowitym blokiem serca i bradykardią zatokową, tym samym dotyczyło węższej niż wnioskowana populacji;
- w badaniu Chin 1975 liczba pacjentów stosujących doustną orcyprenalinę była niewielka i wynosiła 22, natomiast liczba pacjentów stosujących izoprenalinę (po wcześniejszej terapii orcyprenaliną) wyniosła 9,
- wyniki skuteczności zastosowania izoprenaliny przedstawiono w publikacji jedynie dla dwóch pacjentów i dla punktu końcowego dotyczącego częstości akcji serca, z tego względu możliwość porównania obu leków na podstawie badania Chin 1975 jest ograniczona.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Orcibest był dotychczas sprowadzany dla pacjentów w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach. Ponadto, oprócz leku Orcibest (tabletki i syrop) dla pacjentów sprowadzono inny produkt leczniczy zawierający siarczany orcyprenaliny tj. Metaproterenol (metaprotereNol/orcyprenalinum, tabletki).

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016-2019 sprowadzono w ramach importu docelowego :

- 88 opakowań leku Orcibest w postaci tabletek (łącznie kwota netto na refundację wyniosła 30 002 PLN),
- 84 opakowania leku Orcibest w postaci syropu (łącznie kwota netto na refundację wyniosła 6 240 PLN),
- 482 opakowania leku Metaproterenol w postaci tabletek (łącznie kwota netto na refundację wyniosła 346 737 PLN).

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. z 2019 r. poz. 1373 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.

Nie dotyczy.

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.

Z danych otrzymanych z MZ wynika, że łączna liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach o import docelowy produktów leczniczych zawierających orcyprenalinę w latach 2016-2019 wynosi 51. Ze względu na powyższe przyjęto, iż roczna wielkość populacji w każdym ze wskazań wynosi jedną czwartą wielkości populacji w latach 2016-2019 dla danego wskazania czyli łącznie 13 pacjentów/rok.

W otrzymanych danych z MZ podano łączną liczbę sprowadzonych opakowań leku Orcibest w postaci tabletek (prezentacje zawierające 100 tabletek i 150 tabletek), a także łączną kwotę netto refundacji obydwu prezentacji, co uniemożliwia oszacowanie kosztu jednostkowego poszczególnych prezentacji leku Orcibest. Ponadto z danych przedstawionych dla syropu wynika, że koszt netto opakowania syropu Orcibest 250 ml refundowanego we wskazaniu blok przedsionkowo-komorowy wynosił 90 zł, a refundowanego we wskazaniu dysfunkcja węzła zatokowego wynosił 20 zł.

Na stronie internetowej zawierającej informacje na temat leku Orcibest (tabletki) – UnitedPharmacies – podano, iż lek należy stosować w dawce 20 mg od 3 do 4 razy na dobę (tj. 2 tabletki od 3 do 4 razy na dobę). Jednak podane dawkowanie dotyczy wskazań: astma oraz wszelkie skurcze oskrzeli spowodowane innymi obturacyjnymi czynnikami związanymi z oddychaniem (rozedma płuc, zapalenie oskrzeli). W badaniu Chin 1975, uwzględnionym w analizie klinicznej podano, że doustną orcyprenalinę stosowano w dawce początkowej 40 mg, zwiększanej w zależności od odpowiedzi na leczenie. Doustną orcyprenalinę stosowano co 4 godziny (w niektórych miejscach publikacji jest wskazane, że co 6 godzin) przez 1 miesiąc. Ze względu na powyższe dokładne dawkowanie leku Orcibest w analizowanych wskazaniach jest nieznanne.

Ze względu na wskazane powyżej ograniczenia przeprowadzono uproszczone oszacowania wpływu refundacji leku Orcibest na wydatki NFZ. Na podstawie danych uzyskanych z Ministerstwa Zdrowia

oszacowano koszt brutto refundacji leku na pacjenta i następnie ten koszt przemnożono przez zakładaną roczną liczebność populacji docelowej.

Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt brutto terapii lekiem Orcibest w postaci tabletek w analizowanych wskazaniach wyniesie w całej populacji docelowej (tj. 13 pacjentów) ok. 30 546 PLN, roczny koszt terapii lekiem Orcibest w postaci syropu w populacji docelowej leczonej uprzednio tą postacią leku (tj. 12 pacjentów) wyniesie ok. 20 412 PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych uwzględniających leczenie dysfunkcji węzła zatokowego oraz bloku AV:

- European Heart Rhythm Association / Association for European Paediatric and Congenital Cardiology / European Society of Cardiology EHRA / AEPC / ESC 2018 (Europa);
- American College of Cardiology / American Heart Association / Heart Rhythm Society ACC / AHA / HRS 2018 (Stany Zjednoczone);
- European Society of Cardiology ESC 2018, 2015, 2013 (Europa).

Natomiast nie odnaleziono wytycznych dotyczących terapii zaburzeń rytmu serca w postaci rytmu węzłowego.

Odnalezione rekomendacje nie wskazują na możliwość zastosowania orcyprenaliny w analizowanych wskazaniach.

Jedynymi rekomendacjami, w których odniesiono się do możliwości zastosowania farmakoterapii w analizowanych wskazaniach były wytyczne ACC, AHA, HRS z 2018 r. W dokumencie tym wskazano na możliwość zastosowania innego niż orcyprenalina agonisty receptorów beta-adrenergicznych (innego beta-mimetyku) tj. izoprenaliny u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego związaną z objawami lub zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają małe prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego, a także u pacjentów z blokiem AV II lub III stopnia z objawami oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, którzy mają małe prawdopodobieństwo niedokrwienia wieńcowego. Ponadto w odnalezionych wytycznych odniesiono się również do możliwości zastosowania dopaminy, dobutaminy lub epinefryny u wspomnianych wyżej pacjentów. Innymi terapiami farmakologicznymi pojawiającymi się w wytycznych była atropina, oraz teofilina/amofilina.

Ponadto wytyczne w większości rozważanych przypadków klinicznych wskazywały na możliwość/konieczność zastosowania stymulacji serca, na którą składała się tymczasowa stymulacja przezskórna, tymczasowa stymulacja przezżylna oraz stała stymulacja serca za pomocą rozrusznika serca, z funkcją defibrylatora lub bez niej.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 05.11.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.6069.2019.AD) oraz z dn. 10.12.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.6069.2019.4.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Orcibest, siarczan orcyprenaliny, w postaci tabletek oraz syropu we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 115/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Orcibest (orciprenaline sulfate) we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Orcibest (orciprenaline sulfate) we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego;
2. Raport nr OT.4311.20.2019 „Orcibest (siarczan orcyprenaliny) we wskazaniach: blok przedsionkowo-komorowy, dysfunkcja węzła zatokowego, zaburzenia rytmu serca w postaci rytmu węzłowego”, data ukończenia: 12 grudnia 2019 r.