



Rekomendacja nr 92/2015

z dnia 1 grudnia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Colobreathe,
kolistymetat sodowy, proszek do inhalacji, kapsułki twarde,
1 662 500 j.m., 56 kapsułek twardych oraz 1 inhalator proszek
w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez
Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6
lat i powyżej**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Colobreathe, kolistymetat sodowy, proszek do inhalacji, kapsułki twarde, 1 662 500 j.m., 56 kapsułek twardych oraz 1 inhalator proszek w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, że przedstawione przez wnioskodawcę dane cechują znaczące ograniczenia, co uniemożliwia ocenę rzeczywistej wartości terapeutycznej leku i konsekwencji dla systemu, jakie nieść będzie objęcie refundacją leku Colobreathe w omawianym wskazaniu.

Wyniki dotyczące skuteczności kolistymetatu sodowego w postaci proszku do inhalacji (CDPI) względem refundowanego komparatora (kolistyna w postaci płynu do nebulizacji (CNEB)) były dostępne na podstawie plakatu konferencyjnego (brak publikacji pełnotekstowej) oraz porównania pośredniego, które zostało przeprowadzone pomiędzy dwoma badaniami obciążonymi niepewnością związaną z brakiem zaślepienia.

Przedstawione przez wnioskodawcę dane wskazują, że terapia CDPI cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa od CNEB - wykazano: prawie 23-krotny wzrost szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz związanych z leczeniem, prawie 11-krotnie większą szansę wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, prawie 5-krotnie większą szansę wystąpienia kaszlu, ponad 17-krotnie większą szansę wystąpienia podrażnienia gardła, 28-krotnie większą szansę wystąpienia zaburzenia smaku, ponad 37-krotnie większą szansę wystąpienia zaburzeń ze strony układu oddechowego.



Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że stosowanie kolistyny w inhalacji w porównaniu z kolistyną w nebulizacji, podnosi koszty zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta. Uzasadnieniem dla takiego stanu rzeczy byłby dodatkowy efekt jaki niesłaby wnioskowana technologia. Jednakże nie przedstawiono wiarygodnych danych potwierdzających, że zmiana sposobu podania z płynu do nebulizacji na proszek do inhalacji wpływa korzystnie na klinicznie istotne punkty końcowe (np. jakość życia pacjenta bądź przeżycie).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Colobreathe, kolistymetat sodowy, proszek do inhalacji, 56 kapsułek twardych kod EAN 5909991210380, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie wskazań zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza (CF – ang. *Cystic fibrosis*) jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze i dotyczy głównie układów oddechowego i pokarmowego. Na skutek choroby powstają w wątrobie ogniska stłuszczenia (ok. 70% dorosłych chorych) i dochodzi u około 10-20% pacjentów do powstania ognisk marskości żółciowej. Pęcherzyk żółciowy jest mały (ok. 25%) i u 10% chorych zawiera złoże. W układzie oddechowym w efekcie zaburzeń funkcji białka CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) dochodzi do zmniejszenia warstwy żolowej płynu okołorzęskowego, zmiany jego właściwości fizykochemicznych, osłabienia ruchu rzęsek i upośledzenia mechanizmów oczyszczania śluzowo-rzęskowego. Zaburzenia jonowe prowadzą dodatkowo do produkcji nieprawidłowych glikoprotein i glikolipidów błony komórkowej, ułatwiających adhezję bakterii do komórek nabłonka. Zastój gęstej wydzieliny sprzyja przewlekłym zakażeniom bakteryjnym i tworzeniu biofilmu utrudniającego dostęp komórek fagocytujących i leków. Przewlekły proces zapalny stopniowo prowadzi do uszkodzenia ścian oskrzeli i powstania rozstrzeni, a wokół nich występuje proces włóknienia.

Mukowiscydoza jest najczęstszą chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie wśród osób rasy białej. Około 2-5% białej populacji stanowią nosiciele 1 zmutowanego allele. Częstość występowania wyniosła 1 na 2500-3500 urodzeń. W Polsce żyje około 1500 (1 800) chorych na mukowiscydozę, w tym około 500 dorosłych.

Jest to choroba nieuleczalna, za pomocą leczenia można spowolnić progresję choroby. Rokowanie u chorób z mukowiscydozą jest zależne od stopnia upośledzenia wydzielania oraz wieku, w którym się ujawni. Choroba wątroby i dróg żółciowych jest najczęstszą przyczyną śmierci oprócz przyczyn płucnych (trzecią po chorobach płuc i powikłaniach po przeszczepie). Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę około 90% chorych na mukowiscydozę umiera wskutek choroby płuc wywołanej przez *P. aeruginosa*.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej. Częstość występowania infekcji *P. Aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą wynosi ok. 80%.

Definicja Leeds wskazuje, że zakażenie *P. Aeruginosa* jest definiowane jako przewlekłe w momencie gdy w ciągu ostatnich 12 miesięcy powtarzalne są:

- dodatnie posiewy mikrobiologiczne w kierunku *P. aeruginosa* (>50% kultur dodatnich);
- obecność dodatnich przeciwciał w surowicy przeciwko *P. aeruginosa* lub obserwowane mukoidy

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu stosuje się kolistymetaz sodowy podawany w nebulizacji (CNEB) oraz aztreonam. Wnioskodawca dodatkowo w swoich analizach za komparator wskazał wziewną tobramycynę finansowaną w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)”. Jednakże jednym z kryteriów kwalifikacji do programu wskazuje, że tobramycyna może być stosowana w przypadku oporności na kolistynę lub udokumentowanej nietolerancji kolistyny. U pacjenta spełniającego powyższe kryterium nie będzie możliwe zastosowanie wnioskowanej technologii dlatego też tobramycyna nie stanowi komparatora przy uwzględnieniu linii leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kolistymetaz sodowy jest cyklicznym antybiotykiem polipeptydowym pochodzącym ze szczepu *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Należy on do polimyksyn. Mechanizm działania polimyksyn polega na uszkodzeniu błony cytoplazmatycznej komórki bakteryjnej poprzez oddziaływanie na fosfolipidy i lipopolisacharydy błony komórkowej. Wnioskowany lek występuje w postaci suchego proszku do inhalacji.

Wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Colobreathe jest w leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej. Wskazanie to jest identyczne z wnioskowanym.

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.

Efektywność wnioskowanej interwencji oceniono na podstawie badania COLO/DPI/02/05, które bezpośrednio porównywało kolistymetaz sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (CDPI) z CNEB.

Badanie COLO/DPI/02/05 zostało ocenione na 3 na 5 punktów w skali Jadad (brak zaślepienia), czas obserwacji wynosił 9 tygodni, hipoteza non-inferiority. Badanie o przeprowadzone zostało w schemacie *cross-over* (okres *wash-out* trwał 72 godziny). W badaniu wzięło udział 16 pacjentów.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci posteru zawierającego jedynie część danych, wobec czego w analizie wykorzystano dodatkowo informacje zamieszczone w dokumentach EMA i HAS oraz przeglądzie systematycznym NHS (Tappenden 2013).

Dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator jakim była tobramycyna w formie nebulizacji. W tym celu użyto wyników z badań:

- FREEDOM (tobramycyna vs CDPI) – w badaniu wzięło udział 374 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 na 5 punktów w skali Jadad (brak zaślepienia), czas obserwacji w badaniu wynosił 24 tygodnie;
- Hodson 2002 (tobramycyna vs CNEB) – w badaniu wzięło udział 115 pacjentów, wiarygodność metodologiczną oceniono na 2 na 5 punktów w skali Jadad (brak zaślepienia oraz brak opisu randomizacji), czas leczenia w badaniu wynosił 4 tygodnie, a czas obserwacji 5 miesięcy

Zgodnie z dostępnymi danymi dotyczącymi badania COLO/DPI/02/05:

- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wartości należnej FEV1% między porównywanymi ramionami terapeutycznymi po 4 tygodniach leczenia;
- nie odnotowano znaczących zmian wartości FVC po 4 tygodniach leczenia;
- nie wskazano istotnych statystycznie różnic względem jakości życia;
- w żadnym z dostępnych źródeł nie zamieszczono wartości liczbowych dotyczących preferencji pacjenta odnośnie stosowania kolistymetatu sodowego w postaci suchego proszku lub nebulizacji.
- 62,5% pacjentów, którzy w pierwszej kolejności zostali przydzieleni do ramienia CDPI, a następnie do grupy CNEB uznało aplikację leku w postaci nebulizacji za znacznie trudniejszą, a 25% pacjentów wymienionych powyżej za nieco trudniejszą w porównaniu do CDPI. Analogicznie do powyższego, 62,5% pacjentów, którzy w pierwszej kolejności zostali przydzieleni do ramienia CNEB, a następnie do grupy CDPI uznało aplikację leku w postaci suchego proszku do inhalacji za łatwiejszą, a 25% pacjentów za nieco łatwiejszą w porównaniu do CNEB.

Wyniki porównania pośredniego przez wspólny komparator nie wykazały statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami dla punktów końcowych przytoczonych powyżej.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono jedno badanie odnoszące się do skuteczności praktycznej wnioskowanej terapii - Cameron 2014. Celem badania była ocena wczesnych doświadczeń związanych ze stosowaniem nowo wprowadzonego produktu leczniczego Colobreathe. Uczestnicy badania (13 pacjentów) oceniali łatwość użycia inhalatora, czas poświęcony na aplikację leku, satysfakcję z zastosowania leku, skuteczność oraz estymowany stopień dyscypliny terapeutycznej w długim okresie obserwacji (adherence) w odniesieniu do kolistyny w nebulizacji oraz Colobreathe. Zgodnie z wynikami badania CDPI jest bardziej preferowaną formą leczenia w porównaniu z CNEB.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami dostępnymi dla badania COLO/DPI/02/05 stosowanie CDPI w porównaniu z CNEB statystycznie istotnie:

- prawie 23 krotnie zwiększa szansę wystąpienia zdarzenia niepożądanego ogółem – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wyniósł 22,58 (95% CI: 1,54; 332,07), a NNH (liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (ang. *number needed to harm*)) wynosiła 3 (95% CI: 2; 7)
- prawie 11 krotnie zwiększa szansę wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych – OR=10,89 (95% CI: 1,52; 78,25), a NNH=3 (95% CI: 2; 8);
- prawie 23 krotnie zwiększa szansę wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem – OR=22,58 (95% CI: 1,54; 332,07), a NNH=3 (95% CI: 2; 7)

- prawie 5 krotnie zwiększa szanse wystąpienia kaszlu – OR=4,95 (95% CI: 1,28; 19,23), a NNH=3 (95% CI: 2; 13)
- ponad 17 krotnie zwiększa szansę wystąpienia podrażnienia gardła – OR=17,33 (95% CI: 3,90; 77,00), a NNH=2 (95% CI: 2; 3);
- 28 krotnie zwiększa szansę wystąpienia zaburzenia smaku – OR=28,0 (95% CI: 5,46; 143,53), a NNH=2 (95% CI: 2;3);
- ponad 37 krotnie zwiększa szansę wystąpienia zaburzeń ze strony układu oddechowego – OR=37,40 (95% CI: 2,55; 549,58), a NNH=2 (95% CI: 2; 4).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla następujących punktów:

- zgony (w obu grupach nie odnotowano zgonów);
- utrata z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – jednakże żaden pacjent przyjmujący CNEB nie zrezygnował z leczenia, natomiast z grupy CDPI odeszło 2 pacjentów;
- mokry kaszel;
- duszność;
- ból jamy ustnej i gardła;
- gorączka;
- świszczący oddech;
- dyskomfort w klatce piersiowej;
- wymioty;
- ból głowy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Colobreathe do najczęściej odnotowanych zdarzeń niepożądanych w procentowym ujęciu wszystkich leczonych ocenianą interwencją były: nieprzyjemny posmak (62%), kaszel (59,4%), podrażnienie gardła (43,9%), duszność (16,6%) i chrypka.

Ograniczenia

Wnioskowanie na temat efektywności wnioskowanej technologii cechują następujące ograniczenia dotyczące niepewności:

- wyniki badania COLO/DPI/02/05 zostały zaczerpnięte z plakatu oraz raportów EMA, HAS, NHS. Brak publikacji pełnotekstowej uniemożliwia rzetelną weryfikację przedstawionych wyników;
- ogólny czas obserwacji w badaniu wynosił niecałe 9 tygodni (z czego pierwsza interwencja – 4 tygodnie, *wash-out* – 72 godziny, druga interwencja – 4 tygodnie). Tak krótki czas obserwacji uniemożliwia dokonanie pełnej oceny efektywności wnioskowanej technologii. Zgodnie z zaleceniami EMA czas obserwacji w tym wskazaniu powinien wynosić 6 miesięcy.
- badanie obejmowało tylko 16 pacjentów. Możliwe więc jest, że wyniki uzyskane w badaniu nie znajdują odzwierciedlenia w całej populacji docelowej;
- brak porównania z aztreonamem w nebulizacji dostępnym w ramach importu docelowego;
- populacja pacjentów w badaniu Cameron 2014 była niezgodna z populacją wnioskowaną (włączono pacjentów, którzy wcześniej stosowali kolistynę i wykazali nietolerancję bądź niski compliance). Ponadto badanie zostało przeprowadzone na bardzo nielicznej grupie pacjentów (13 osób). Co więcej autorzy badania podkreślają, iż niezbędne są badania długoterminowe w celu oceny czy efekt się utrzyma oraz czy przełoży się na poprawę efektów klinicznych u leczonych pacjentów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach złożonego wniosku został przedstawiony instrument podziału ryzyka (RSS),

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 PLN (3 x 41 985 PLN).

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 ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę minimalizacji kosztów. Miały one na celu ocenę opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Colobreathe (kolistymetaz sodowy) w postaci proszku do inhalacji, stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 6 lat, w porównaniu do kolistyny oraz tobramycyny podawanych w nebulizacji. Analizy zostały przeprowadzone w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia – NFZ) oraz wspólnej (pacjent + NFZ). W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszt terapii;
- koszty związane z zakupem i dezynfekcją nebulizatora (koszty podania leku);
- koszty monitorowania pacjentów z populacji docelowej stosujących rozważane w analizie leki.

Zgodnie z powyższymi założeniami koszt stosowania Colobreathe jest:

- wyższy od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji o [] ([] uwzględniając RSS) z perspektywy NFZ oraz o [] ([] z uwzględnieniem RSS) z perspektywy wspólnej;
- wyższy od kosztu stosowania tobramycyny w nebulizacji o [] ([] uwzględniając RSS) z perspektywy NFZ oraz o [] ([] z uwzględnieniem RSS) z perspektywy wspólnej.

Na niepewność otrzymanych wyników wpływają następujące elementy:

- analiza minimalizacji kosztów zakłada, że zestawione interwencje cechuje porównywalna efektywność. W ramach analizy klinicznej wnioskodawca, w celu udowodnienia porównywalnej skuteczności względem refundowanego komparatora, przedstawił nieopublikowane badanie przeprowadzone na niewielkiej populacji (16 osób) o niskiej jakości metodologicznej (brak zaślepienia) oraz porównanie pośrednie, przeprowadzone pomiędzy dwoma badaniami o niskiej wiarygodności metodologicznej (brak zaślepienia, a dodatkowo w jednym z nich brak opisu randomizacji). W związku z powyższym nie można jednoznacznie

stwierdzić o porównywalnej skuteczności kolistyny w postaci proszku do inhalacji z kolistyną w nebulizacji;

- w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę przyjęto niższy compliance Colobreathe w porównaniu do komparatorów, spowodowało to zaniżenie kosztów terapii. Natomiast w uzasadnieniu dotyczącym utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Colobreathe wskazuje, że „Uzyskane dane sugerują, iż kolistymetaz sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (Colobreathe®) jest bardziej preferowaną formą leczenia w porównaniu z kolistyną w nebulizacji”;
- w publikacjach Tappenden 2013, Tappenden 2014 przeprowadzono analizę użyteczności kosztów zgodnie z którą wnioskowana technologia jest zdominowana (droższa i gorsza);
- porównanie z tobramycyną, która nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej w pierwszej linii leczenia
- brak porównania z aztreonamem w nebulizacji dostępnym w ramach importu docelowego.

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 2015 r., poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to rządowa 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.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii Colobreathe nad obecnie refundowaną terapią kolistyna w nebulizacji, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy rządowa cena zbytu Colobreathe oszacowana zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi:

- ████████ PLN/ 1 183,74 PLN (z/bez RSS) – z perspektywy NFZ;
- ████████ PLN/ 1 251,46 PLN (z/bez RSS) – z perspektywy wspólnej.

W sytuacji, gdy w obliczeniach uwzględniony zostanie jedynie koszt leku CNEB to rządowa cena zbytu Colobreathe zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi 1 088,64 PLN.

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.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania mającą na celu przedstawienia inkrementalnych kosztów związanych z Colobreathe. Wyliczenia przedstawiono w czteroletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta. Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów, którzy będą stosować Colobreathe na: 55 w 1 roku, 116 w 2 roku, 183 w 3 roku, 256 w 4 roku.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy inkrementalne koszty z perspektywy płatnika publicznego związane z Colobreathe wyniosą:

- [redacted];
- [redacted].

Natomiast z perspektywy pacjenta, na podstawie przyjętych przez wnioskodawcę założeń, można wnioskować, że finansowanie Colobreathe będzie skutkowało zmniejszeniem wydatków o od [redacted] tys. PLN w pierwszym roku refundacji, do [redacted] tys. PLN w czwartym roku refundacji. Zmniejszenie wydatków może wystąpić w wyniku wpływu preparatu Colobreathe na ograniczenie kosztów związanych z używaniem nebulizatora wśród pacjentów leczonych kolistyną i tobramycyną oraz niższym kosztem za DDD preparatu Colobreathe w porównaniu do kolistyny w nebulizacji z perspektywy pacjenta.

Ograniczenia:

Wnioskowanie na wpływu na budżet wnioskowanej technologii cechują następujące ograniczenia dotyczące niepewności:

- przyjęto niższy compliance Colobreathe zaniżając koszty terapii. Wnioskodawca w swoich analizach powołuje się, że sposób podania ich leku ułatwia stosowanie dzięki czemu zwiększa stopień dyscypliny terapeutycznej;
- według jednego z ekspertów klinicznych roczna liczebność populacji w Polsce z przewlekłym zakażeniem płuc przez *P. aeruginosa* z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej, u której oceniana technologia będzie stosowana jeśli zostanie wydana decyzja o refundacji leku wynosić może 400 osób. W świetle tych danych populacja, dla której przeprowadzono obliczenia, jest niedoszacowana a szacowany wpływ na budżet płatnika może być większy;
- uwzględniono przejęcie części rynku tobramycyny, która nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej z uwagi na linię leczenia;
- zakładając:
 - taka sama wartość compliance dla preparatu Colobreathe i kolistyny w nebulizacji (70,7%);
 - brak wpływu decyzji o refundacji preparatu Colobreathe na rynek tobramycyny;
 - populacja pacjentów stosujących kolistynę w nebulizacji na podstawie danych NFZ (729 pacjentów w 2014 r. + 5% wzrost populacji co roku)

Agencja przeprowadziła obliczenia własne, zgodnie z którymi Colobreathe spowoduje:

- wzrosty wydatków z perspektywy płatnika: [redacted];
- zmniejszenie wydatków z perspektywy pacjenta: [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na wygenerowaniu oszczędności poprzez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu. Przedstawione wyliczenia przewyższają inkrementalne wydatki związane z Colobreathe zaprezentowane w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez: Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM) 2009, European Cystic Fibrosis Society (ECFS) 2014, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013, Cystic Fibrosis Foundation (CFF) 2013, European Respiratory Society i International Society for Aerosols in Medicine (ERS/ISAM) 2011.

PTM, ECFS, NICE, ERS/ISAM pozytywnie odnoszą się do stosowania kolistyny we wnioskowanym wskazaniu. Jednakże tylko ECFS odnosi się do postaci w formie proszku do inhalacji, wskazując, że zasadne jest jego zastosowanie w sytuacji, gdy chory może odnieść korzyść kliniczną z terapii przewlekłej kolistymetatem sodowym, lecz nie toleruje leku w postaci nebulizacji.

Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2013 – zgodnie z tą rekomendacją, wnioskowany lek powinien być stosowany tylko jako preparat drugiej linii leczenia w stosunku do kolistyny w nebulizacji ze względu na fakt, że obecnie brak jest porównania skuteczności terapii z kolistyną w nebulizacji. Ponadto profil bezpieczeństwa Colobreathe jest gorszy w porównaniu do tobramycyny i kolistyny w nebulizacji;
- NICE 2013 – rekomendacja ta była pozytywna, jednakże jej autorzy zaznaczyli, że decyzja została podjęta na podstawie ograniczonych dowodów o efektywności klinicznej i kosztowej preparatu Colobreathe. Dlatego też Colobreathe jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna tylko w przypadku, gdy kolistymetatem sodowym w postaci nebulizacji nie jest tolerowany.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Colobreathe jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych): Austria, Belgia, Francja, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.09.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2473(1).2015.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Colobreathe, kolistymetaz sodowy, proszek do inhalacji, kapsułki twarde, 1 662 500 j.m., 56 kapsułek twardych oraz 1 inhalator proszek, kod EAN 5909991210380 w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej, 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. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 148/2015 z dnia 30 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Colobreathe (kolistymetaz sodowy), kod EAN 5909991210380, we wskazaniu: leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 148/2015 z dnia 30 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Colobreathe (kolistymetaz sodowy), kod EAN 5909991210380, we wskazaniu: leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej
2. Raport Nr: AOTMiT-OT-4350-26/2015. Wniosek o objęcie refundacją Colobreathe® (kolistymetaz sodowy) we wskazaniu: leczenie przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej. Analiza weryfikacyjna.