



## Rekomendacja nr 32/2016

z dnia 10 czerwca 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Spiolto Respimat, olodaterolum+tiotropium, roztwór  
do inhalacji, 2,5 mikrograma +2,5 mikrograma,  
1 wkład + 1 inhalator Respimat, kod EAN: 5909991257439,  
we wskazaniu: leczenie podtrzymujące w celu złagodzenia  
objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc  
(POChP)**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Spiolto Respimat, olodaterolum+tiotropium, roztwór do inhalacji, 2,5 mikrograma +2,5 mikrograma, 1 wkład + 1 inhalator Respimat, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30% w ramach nowej grupy limitowej.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Wyniki porównania pośredniego wskazały istotną statystycznie przewagę TIO/OLO nad FLU/SAL w zakresie zmiany wartości parametrów czynności płuc (FEV1 trough i FVC trough po 12 oraz 24-26 tygodniach leczenia). Dla pozostałych porównań z terapiami dwuskładnikowymi LAMA + LABA (z TIO + FOR, TIO + SAL, TIO + IND) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych terapii (wyjątek stanowiła utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a także utrata pacjentów z badania ogółem, która istotnie statystycznie częściej występowała wśród pacjentów stosujących TIO + FOR niż u pacjentów stosujących TIO/OLO). Wnioskodawca przedstawił także porównanie z monoterapią tiotropium, jednak w świetle wytycznych klinicznych podstawowym komparatorem we wszystkich analizach powinna być terapia złożona. Podkreślić należy, że w większości wykorzystanych do analizy klinicznej badań czas obserwacji zastosowanej terapii był krótki (roczny). Ogranicza to możliwość wnioskowania



o skuteczności długookresowej i bezpieczeństwie w horyzoncie trwania choroby przewlekłej jaką jest POChP, z którą wiąże się możliwość wieloletniego stosowania leku przez pacjenta.

W odniesieniu do aspektu ekonomicznego, wyniki analizy kosztów użyteczności wskazują, że wnioskowana terapia jest kosztowo efektywna w porównaniu z terapią złożoną FLU/SAL, a wyniki analizy minimalizacji kosztów, w wariancie z RSS, wykazały, że koszt stosowania TIO/OLO jest niższy od kosztu stosowania terapii skojarzonych LAMA+LABA, tj. TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL z perspektywy wspólnej. Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowanie jest ograniczone głównie z uwagi na znaczną ekstrapolację efektów z obserwacji krótkookresowych na horyzont dożywotni.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją leku Spiolto Respimat oraz utworzenie nowej grupy limitowej, może się wiązać z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego (NFZ). Oszczędności te wynikają z częściowego przejęcia udziałów innych leków stosowanych w POChP. Z uwagi stopień refundacji tych leków - odpłatność ryczałtowa oraz wnioskowaną odpłatność pacjenta w przypadku leku Spiolto Respimat - 30%, zmiana ta wpłynie jednak na wzrost kosztów po stronie pacjenta. Oszacowano, że dopłata pacjenta przy zakupie wnioskowanego produktu leczniczego wyniesie [redacted]. Głównym ograniczeniem przeprowadzonych oszacowań jest sposób określenia liczebności populacji (dane sprzedażowe), mogący skutkować jej niedoszacowaniem. Z drugiej strony, z uwagi na wygodę stosowania możliwe jest, że lek będzie zastępował inne terapie stosowane w POChP, dozowane dwa razy dziennie (np. flutykazon/salmeterol, (FLU/SAL), tiotropium+formoterol (TIO+FOR), a nawet tych zawierających wziewne glikokortykosteroidy (wGKS), i stosowane w oddzielnych inhalatorach, powodując wzrost liczebności populacji docelowej, zwłaszcza w przypadku obniżenia ceny leku w stosunku do obecnie proponowanej.

Jednocześnie Prezes uważa, że z klinicznego punktu widzenia istotne jest zapewnienie lekarzom możliwości doboru leczenia indywidualnie dla pacjenta, wobec czego należałoby rozważyć refundację leku Spiolto Respimat 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: Spiolto Respimat, olodaterolum+tiotropium, roztwór do inhalacji, 2,5 mikrograma +2,5 mikrograma, 1 wkład + 1 inhalator Respimat, EAN: 5909991257439, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach nowej grupy limitowej, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [redacted]. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych. Ograniczenie zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Podstawowym czynnikiem ryzyka wystąpienia POChP jest m.in. palenie tytoniu (ok. 80% przypadków POChP), ponadto zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego, infekcje układu

oddechowego, palenie bierne, nadreaktywność oskrzeli/astma. Przewlekła obturacyjna choroba płuc może trwać nawet kilkadziesiąt lat.

Kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV1/FVC poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta.

Zgodnie z zaleceniami GOLD po 2011 r., klasyfikacja zaawansowania POChP uwzględnia związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzenia choroby:

- Kategoria A – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli ( $FEV1 \geq 50\%$  w.n. (wartości należnej)) i/lub z najwyżej jednym zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach (mało objawowi z niskim ryzykiem);
- Kategoria B – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci z nasiloną dusznością lub nasilonymi objawami choroby oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli ( $FEV1 \geq 50\%$  w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach (objawowi z niskim ryzykiem);
- Kategoria C – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci z niewielką dusznością lub łagodnymi objawami choroby oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ( $FEV1 < 50\%$  w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach/co najmniej jedną hospitalizacją z powodu zaostrzenia (mało objawowi z wysokim ryzykiem);
- Kategoria D – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – chorzy z nasiloną dusznością lub nasilonymi objawami choroby oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ( $FEV1 < 50\%$  w.n.) i/lub z  $\geq 2$  zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach/co najmniej jedną hospitalizacją z powodu zaostrzenia POChP (objawowi z wysokim ryzykiem).

Progresja choroby oceniana jest szybkością rocznego ubytku FEV1, przy czym znaczna część chorych na POChP wykazuje roczny ubytek FEV1 na poziomie powyżej 40 ml i większym, podczas, gdy u zdrowej osoby wynosi on 20–30 ml rocznie. Choroba prowadzi do zgonu wskutek niewydolności oddechowej lub prawokomorowej niewydolności serca.

Postępowanie terapeutyczne w POChP powinno mieć na celu spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie oraz leczenie zaostrzeń i powikłań choroby. Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest nakłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego bez przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) określiła liczbę chorych na POChP na 65 mln, a umieralność z powodu POChP na 3 mln osób w skali światowej. Według WHO POChP od 2012 r. zajmuje trzecią pozycję na liście najczęstszych przyczyn zgonów.

Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc” (2013) wydawanej przez European Respiratory Society (ERS), europejskie wskaźniki chorobowości kształtują się w zakresie 5-10% populacji. W międzynarodowym badaniu BOLD (ang. Burden of Obstructive Lung Disease), rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne kryteria rozpoznania ( $FEV1/FVC < 0,7$  i  $FEV1 < 80\%$  wartości należnej), wyniosło około 10% i było zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. W polskiej części badania BOLD (Niżankowska-Mogilnicka 2007), oszacowanie częstości występowania POChP w badanej populacji, tj. mieszkańców małopolski  $\geq 40$  roku życia wynosiło 22,1%, a POChP w stadium  $\geq II$  (umiarkowanym, charakteryzującym się dusznościami podczas wysiłku, kaszlem i nadmierną produkcją) według GOLD – 10,9%. We wcześniejszych polskich badaniach cytowanych we wspomnianej pracy, oceniano również częstość występowania POChP wśród

dorostych mieszkańców Warszawy w wieku  $\geq 40$  roku życia (10,7% badanej próby) i dorosłych mieszkańców Zabrze (10,2% badanej próby).

Wskaźnik 5-letnich przeżyć w POChP wynosi według piśmiennictwa od 26% do 50%. W 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40-J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W leczeniu farmakologicznym stabilnej POChP stosuje się:

- leki rozszerzające oskrzela (np. cholinolityki (SAMA - krótkodziałające cholinolityki (ang. short-acting muscarinic antagonist), LAMA -długodziałające cholinolityki (ang. long acting muscarinic antagonists)),  $\beta_2$ -agoniści (SABA - krótkodziałające leki  $\beta_2$ -agonistyczne (ang. short acting  $\beta_2$ -agonists), LABA - długodziałające leki  $\beta_2$ -agonistyczne (ang. long acting  $\beta_2$ -agonists)), teofilina)
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4 (PDE-4 inh).

Dodatkowo, jako wsparcie, można stosować antyoksydanty i mukolityki.

Według aktualnych wytycznych klinicznych GOLD 2016 oraz PTChP 2014, w leczeniu farmakologicznym POChP pacjentów wymagających stosowania terapii złożonej lekami co najmniej z grupy LAMA i LABA, stosuje się także leki z grupy wGKS i PDF-4 inh, jako leki II wyboru w kategorii zaawansowania POChP B, C i D oraz, jako leki pierwszego wyboru wraz z wGKS w kategorii D. Inne sposoby leczenia obejmują m.in.: monoterapię LAMA, monoterapię LABA, oraz terapię złożoną lekami z grupy LAMA + LABA, wGKS/LABA, terapię wGKS/LABA + LAMA.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) w leczeniu POChP, spośród technologii wskazywanych w wytycznych klinicznych (PTChP 2014), dostępne są leki z grupy SAMA (bromek ipratropium), SABA (fenoterol, salbutamol), a także produkty złożone SAMA/SABA (fenoterol/bromek ipratropium), ponadto dostępne są także leki z grupy LAMA (tiotropium (TIO), glikopironium (GLY)), LABA (formoterol (FOR), salbutamol, indakaterol (IND)), wGKS (flutikazon (FLU), budesonid, beklametazon), a także produkty złożone LABA/wGKS oraz pochodne metyloksantyny (teofilina).

Wnioskodawca do analizy klinicznej wybrał następujące komparatory: monoterapię LAMA (TIO), terapię wGKS/LABA (FLU/SAL (flutikazon/salmeterol)), terapię LAMA i LABA (TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND) oraz terapię LAMA/LABA (indaketerol/bromek glikopironium, IND/GLY oraz bromek umeklidyny/wilanterol, UMEC/VIL).

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ obecnie terapię IND/GLY (indaketerol/bromek glikopironium) oraz UMEC/VIL (bromek umeklidyny/wilanterol) ani żaden inny preparat złożony LAMA/LABA nie znajdują się obecnie na wykazie leków refundowanych ze środków publicznych – finansowane są natomiast produkty lecznicze z grup LAMA oraz LABA w osobnych inhalatorach. Leki z grupy LAMA (tiotropium, glikopironium) są refundowane w ramach grupy limitowej 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe. Z kolei leki z grupy LABA (formoterol, salmeterol, indakaterol) w różnych postaciach farmaceutycznych, są refundowane w ramach grupy 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Spiolto Respimat (tiotropium + olodaterolum, TIO/OLO) jest złożonym roztworem do inhalacji o stałej dawce, zawierającym długodziałającego wybiórczego antagonistę receptorów muskarynowych – tiotropium oraz długodziałającego agonistę receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych – olodaterol (LAMA/LABA) i został zarejestrowany do stosowania, jako lek rozszerzający oskrzela

w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Bromek tiotropiowy (TIO) – wykazuje zbliżone powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M1 do M5). W drogach oddechowych wiąże się kompetycyjnie i odwracalnie z receptorami M3 w mięśniach gładkich oskrzeli przeciwdziałając cholinergicznemu wpływowi acetylocholino i prowadząc do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się 24h.

Olodaterol (OLO) – wykazuje wysokie powinowactwo i wysoką selektywność w stosunku do ludzkiego receptora  $\beta$ 2-adrenergicznego. Aktywacja tych receptorów w drogach oddechowych powoduje stymulację wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenylanowej. Podwyższone stężenie cAMP (cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan) wywołuje rozszerzenie oskrzeli przez rozluźnienie komórek mięśni gładkich dróg oddechowych. Olodaterol posiada przedkliniczny profil LABA o szybkim początku działania i czasie działania wynoszącym co najmniej 24h.

Produkt leczniczy Spiolto Respimat jest wnioskowany do refundacji jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), które jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, przy czym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) wskazano iż są to pacjenci dorośli.

Z uwagi na zapis w ChPL, że „nie ma wskazań do stosowania produktu leczniczego Spiolto Respimat u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat)”, oraz fakt, że pierwsze objawy POChP występują najczęściej u osób w średnim wieku (GOLD 2016) / po 40 roku życia (PTChP 2014) populację docelową stanowią będą osoby dorosłe.

### **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.*

Do oceny klinicznej produktu leczniczego Spiolto Respimat wykorzystano dane z 4 wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo TIO/OLO z monoterapią TIO:

- TONADO1 oraz TONADO2 zostały opisane w publikacji Buhl 2015,
- OTEMTO1 oraz OTEMTO2, opisane w publikacji Singh 2015,
  - wszystkie z hipotezą: superiority,
  - oceną w skali Jadad: 5/5 punktów,
  - okres obserwacji: do 52 tygodnie (TONADO1 oraz TONADO2); 12 tygodni (OTEMTO1 oraz OTEMTO2),
  - liczba pacjentów w grupie TIO/OLO: 1434, w grupie TIO: 1439.

Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami dla porównań TIO/OLO z wGKS/LABA (FLU/SAL), terapię LAMA i LABA (TIO+FOR,

TIO+SAL, TIO+IND) wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą MTC (*ang. Mixed Treatment Comparison*), uwzględniając badania, w których rozmiar populacji w większości przekraczał 100 osób:

- 2 badania TIO+FOR vs TIO
  - *Vogelmeier 2008*, wieloośrodkowe RCT, superiority, Jadad 2/5, n=428, okres leczenia/obserwacji = 24/28 tyg.,
  - *Tashkin 2009*, wieloośrodkowe RCT, superiority, Jadad 4/5, n= 255, okres leczenia/obserwacji = 12/16 tyg.;
- 1 badanie TIO+SAL vs TIO
  - *Aaron 2007* wieloośrodkowe RCT, superiority, Jadad 5/5, n= 304, okres leczenia/obserwacji = 52 tyg.);
- 3 badania TIO+IND vs TIO
  - *INTRUST-1*, wieloośrodkowe RCT, superiority, Jadad 5/5, n= 1131, okres leczenia/obserwacji = 12 tyg.,
  - *INTRUST-2*, wieloośrodkowe RCT, superiority, Jadad 5/5, n= 1142, okres leczenia/obserwacji = 12 tyg.,
  - *Hoshino 2014*-tylko w a. wrażliwości, populacja azjatycka, RCT, superiority, Jadad 1/5, n= 34, okres leczenia/obserwacji = 16/18 tyg.;
- 4 badania FLU/SAL vs TIO
  - *Cazzola 2007*, wieloośrodkowe RCT, superiority, Jadad 5/5, n= 60, okres leczenia/obserwacji = 12/14 tyg.,
  - *INSPIRE*, wieloośrodkowe RCT, superiority, Jadad 5/5, n= 1323, okres leczenia/obserwacji = 104 tyg.,
  - *SCO40034*, wieloośrodkowe RCT, superiority, Jadad 5/5, n= 125, okres leczenia/obserwacji = 12 tyg.,
  - *Hoshino 2013*, tylko w a. wrażliwości, populacja azjatycka, RCT, superiority, Jadad 2/5, n= 31, okres leczenia/obserwacji = 16/18 tyg.);

### Skuteczność

#### TIO/OLO vs TIO (porównanie bezpośrednie)

Wyniki metaanaliz wskazały wyższą skuteczność i przewagę istotną statystycznie stosowania terapii TIO/OLO nad TIO([WMD (95% CI)] średnia ważona różnic (Weighted Mean Difference)) wykazano w zakresie:

- poprawy wartości FEV1 trough [l] natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (Forced Expiratory Volume in 1 second) mierzonej przy najniższym stężeniu leku o :
  - 0,06 (95% CI: 0,04; 0,07) po 12 tyg. (metaanaliza wszystkich 4 badań);
  - 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08) po 24 tyg. (metaanaliza: TONADO1, TONADO2);
  - 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08) po 52 tygodniach leczenia (metaanaliza: TONADO1, TONADO2).
- poprawy wartości FEV1<sub>AUC0-3h</sub> [l] natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej w czasie 0-3h (Forced Expiratory Volume in 1 second FEV1<sub>AUC0-3h</sub>) o:
  - 0,12 (0,10; 0,13) po 12 tyg. we wszystkich 4 badaniach;

- 0,11 (0,09; 0,13) po 24 tyg. (TONADO1, TONADO2);
- 0,11 (0,10; 0,13) po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2).
- poprawy wartości FVC  $AUC_{0-3h}$  [I] natężonej pojemności życiowej (Forced Vital Capacity- FVC) mierzonej polem pod krzywą w czasie 0-3h o:
  - 0,16 (0,14; 0,19) po 12 tyg. we wszystkich 4 badaniach;
  - 0,15 (0,12; 0,18) po 24 tyg. (TONADO1, TONADO2);
  - 0,17 (0,13; 0,20) po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2).
- poprawy wartości FVC trough [I] natężonej pojemności życiowej (ang. *Forced Vital Capacity*) mierzonej przy najniższym stężeniu leku o:
  - 0,08 (0,05; 0,11) po 12 tyg. we wszystkich 4 badaniach;
  - 0,07 (0,04; 0,11) po 24 tyg. (TONADO1, TONADO2);
  - 0,08 (0,05; 0,12) po 52 tygodniach leczenia (TONADO1, TONADO2).
- oceny jakości życia wg SGRQ (ang. *St. Georges Respiratory Questionnaire* - skala oceny jakości życia (zakres 0-100 pkt), w której niższy wynik oznacza lepszą jakość życia) ogółem (WMD (95% CI)):
  - różnicę średnich końcowych wyników w zakresie jakości życia pacjentów -1,51 (-2,36; -0,65) po 12 tyg. we wszystkich 4 badaniach;
- oceny nasilenia duszności względem wartości wyjściowej wg TDI (ang. *Transition Dyspnoea Index focal score* - wskaźnik oceny nasilenia duszności, zakres od -9 do +9, gdzie wynik ujemny oznacza pogorszenie względem wartości wyjściowej) (WMD (95% CI)) :
  - różnica średnich wyników końcowych dla punktu końcowego nasilenie duszności wg TDI 0,49 (0,27; 0,71) po 12 tyg. we wszystkich 4 badaniach;
- stosowania leków ratunkowych w ciągu doby (WMD (95% CI)):
  - po 12 tygodniach leczenia średnie zużycie leków ratunkowych w ciągu doby było mniejsze: [redacted] we wszystkich 4 badaniach;
  - po 24 i 52 odpowiednio: [redacted], [redacted] (TONADO1, TONADO2);

Brak istotności statystycznej różnic odnotowano w punktach końcowych badań włączonych do metaanalizy:

- średnich zmianach wartości FEV1trough po 12 tygodniach leczenia w badaniu OTEMTO1;
- średnich zmianach wartości FVC trough po 12 tygodniach leczenia w badaniach OTEMTO1 oraz OTEMTO2;
- ocenie jakości życia wg SGRQ ogółem po 12 tygodniach leczenia w badaniu OTEMTO2;

#### TIO/OLO vs FLU/SAL oraz TIO + FOR, TIO + SAL, TIO + IND (porównanie pośrednie)

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotną statystycznie przewagę terapii TIO/OLO nad FLU/SAL w zakresie różnicy średniej zmiany ((ang. *mean difference*) (MD (95% CI)) wskazując poprawę dla wartości:

- FEV1 trough [I]

- po 12 tygodniach leczenia o 0,06 (0,04; 0,08) uzyskane zarówno dla modelu efektów stałych, jak i modelu efektów losowych 0,06 (0,02; 0,090);
- po 24-26 tygodniach leczenia o 0,09 (0,05; 0,14) uzyskane zarówno dla modelu efektów stałych, jak i modelu efektów losowych 0,09 (0,00; 0,17);
- FVC trough [l]
  - po 12 tygodniach leczenia o 0,10 (0,0; 0,14) uzyskane zarówno dla modelu efektów stałych, jak i modelu efektów losowych 0,11 (0,04; 0,19);
  - po 24-26 tygodniach leczenia o 0,17 (0,09; 0,25) uzyskane zarówno dla modelu efektów stałych, jak i modelu efektów losowych 0,17 (0,05; 0,30).

Dla pozostałych porównań (z TIO + FOR, TIO + SAL, TIO + IND) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia wg SGRQ i nasilenia duszności wg TDI.

#### TIO/OLO vs IND/GLY, UMEC/VIL (porównanie pośrednie)

Zgodnie z analizą kliniczną wnioskodawcy TIO/OLO charakteryzuje się niższą skutecznością od IND/GLY oraz UMEC/VIL w odniesieniu do wartości FEV<sub>1</sub> *trough* w przypadku oceny po 12 tygodniach leczenia.

Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami.

Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (TIO/OLO vs IND/GLY, UMEC/VIL) jest zbliżony.

#### *Bezpieczeństwo*

#### TIO/OLO vs TIO (porównania bezpośrednie)

Istotnie statystycznie lepsze wyniki terapii TIO/OLO względem TIO dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wykazano jedynie w przypadku:

- utraty pacjentów z badania ogółem podczas 52-tygodniowego okresu leczenia, gdzie iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego (pk) jest niższy: OR (95% CI) 0,76 (0,60; 0,98).

Istotnie statystycznie gorsze wyniki profilu bezpieczeństwa dla terapii TIO/OLO względem TIO wykazano w przypadku szczegółowych zdarzeń niepożądanych :

- częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem OR (95% CI) 1,40 (1,08; 1,81)] iloraz szans wystąpienia tego pk oszacowano na 40% oraz
- bólu pleców OR (95% CI) 1,99 (1,14; 3,48) po 52 tygodniach obserwacji (iloraz szans wystąpienia tego pk oszacowano na blisko dwukrotnie większe)).

Brak różnic istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami wystąpił w zakresie:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ocenianych na podstawie punktów końcowych: zgony, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania ogółem podczas 12-tygodniowego okresu leczenia;
- zdarzeń niepożądanych: infekcje i zakażenia ogółem, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosa i gardła, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaostrzenia POChP, duszności, kaszel, zaburzenia układu nerwowego ogółem, ból głowy, zaburzenia naczyniowe ogółem, nadciśnienie tętnicze, częstość



występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem oraz ból pleców po 12 tygodniach obserwacji.

TIO/OLO vs. TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND oraz FLU/SAL porównanie pośrednie (okres obserwacji 12 tyg. (dla TIO+SAL 52 tyg.))

Terapia TIO/OLO okazała się istotnie statystycznie korzystniejsza niż terapia TIO + FOR w zakresie punktów końcowych:

- iloraz szans utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oszacowano na (OR (95% CI)) 0,08 (0,01; 0,82) uzyskane zarówno dla modelu efektów stałych, jak i modelu efektów losowych 0,08 (0,01; 0,94);
- iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem OR (95% CI) 0,19 (0,06; 0,56)), (oszacowanie przy pomocy modelu efektów stałych).

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TIO/OLO a ocenianymi komparatorami w zakresie większości przedstawionych punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, ZN ogółem, zgony, ciężkie ZN, utrata pacjentów z badania ogółem;
- zdarzenia niepożądane obejmujące: zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zaostrzenia POChP, ból głowy, bóle pleców, duszność, kaszel.

Zestawienie działań niepożądanych według częstości występowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Spiolto Respimat:

- często: suchość błony śluzowej jamy ustnej;
- niezbyt często: migotanie przedsionków, kołatanie serca, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, kaszel, zaparcia, zawroty głowy, bezsenność, ból głowy.

W komunikacie FDA przedstawiono informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa leku Spiolto Respimat określone na podstawie badań rejestracyjnych.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zawierają się wśród zdarzeń przedstawionych w niniejszej rekomendacji. FDA wskazuje, że poważne zdarzenia niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania leku, w tym:

- ciężkie reakcje alergiczne, w tym: wysypkę, swędzące plamy na skórze, problemy z oddychaniem, obrzęk ust, twarzy, języka);
- nagłą duszność mogącą zagrażać życiu;
- zaburzenia pracy serca, w tym szybkie lub nieregularne bicie serca, ból w klatce piersiowej, wzrost ciśnienia krwi;
- nowe lub nasilające się zaburzenie wzroku zwane jaskrą z wąskim kątem przesączenia (objawy mogą obejmować: ból oczu, rozmycie obrazu, zaczerwienienie oczu, widzenie tęczęwej obwódki wokół źródła światła lub zmienione widzenie kolorów jednocześnie z zaczerwienieniem oczu wywołanym przekrwieniem spojówek i obrzękiem rogówki);
- nowe lub nasilające się problemy z oddawaniem moczu (objawy mogą obejmować: trudności w oddawaniu moczu lub bolesne oddawanie moczu);
- niski poziom potasu we krwi;
- wysoki poziom cukru we krwi.

Ponadto, zgodnie z komunikatem FDA, Spiolto Respimat nie powinien być nigdy stosowany w leczeniu astmy.

#### *Skuteczność praktyczna*

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia*

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

- w części badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim brak jest zaślepienia, rozbieżności dotyczące danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji; zidentyfikowano także rozbieżności w definicjach i sposobie raportowania uzyskanych efektów, ponadto nie jest możliwa ocena wyników dla wszystkich okresów obserwacji i punktów końcowych.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi należy uznać, że podstawowym komparatorem dla wnioskowanej terapii jest terapia dwuskładnikowa, a nie monoterapia jak wskazuje wnioskodawca;
- brak jest badań bezpośrednio porównujących (head to head) skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego produktu leczniczego z wybranymi komparatorami (TIO+FOR, TIO+SAL, TIO+IND, FLU/SAL oraz z IND/GLY, UMEC/VIL) i konieczność wykonania porównań pośrednich, z którymi zawsze związane jest pewne ograniczenie możliwości wnioskowania wynikające z jego charakteru;
- wnioskodawca dla części punktów końcowych dokonał porównań nawet przy wysokiej heterogeniczności wyników, w oparciu o model efektów stałych, a dla innych w oparciu o model losowy. wprowadzając brak konsekwencji co do przyjętych założeń, co utrudnia wnioskowanie o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie między poszczególnymi badaniami, szczególnie dla porównań bezpośrednich;
- w niektórych badaniach wyniki prezentowano w postaci graficznej, stąd dane pozyskane z tych źródeł mogą być obciążone błędem odczytu;
- krótki (roczny) czas obserwacji zastosowanej terapii, stosowanej u pacjentów w chorobie przewlekłej, w której stosowanie tego leku może być wieloletnie, ogranicza możliwość wnioskowania w horyzoncie trwania choroby przewlekłej (skuteczność długookresowa);

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*),

#### **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.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Spiolto Respimat przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym (przyjęto średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenia na 60 lat, czyli założono, że okres leczenia będzie 40-letni), z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej, z zastosowaniem:

- analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania TIO/OLO vs TIO oraz TIO/OLO vs FLU/SAL,
- analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla TIO/OLO vs LAMA+LABA.

Uwzględniono koszty leków, koszty monitorowania, koszty leczenia doraźnego/ratunkowego, koszty leczenia zaostrzeń POChP.

#### Wyniki CUA

##### TIO/OLO vs TIO

Według oszacowań wnioskodawcy w wariacie z RSS (bez RSS), w perspektywie wspólnej, kosztem dodatkowych 4 376 zł (9 097 zł) uzyskuje się dodatkowo 0,172 QALY. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi 25 397 zł/QALY (52 794 zł/QALY).

Z perspektywy wspólnej, dla oszacowanej w analizie wartości ICUR, ceny zbytu netto leku [zł], przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (125 955 zł/QALY), w wariacie z RSS (bez RSS), wynoszą dla porównania terapii:

- TIO/OLO vs TIO 334,60 (272,50);

Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy wskazała, że parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były: alternatywna długość horyzontu czasowego i minimalne zmiany wartości FEV1.

##### TIO/OLO vs FLU/SAL

Według oszacowań wnioskodawcy w wariacie z RSS (bez RSS), w perspektywie wspólnej, kosztem dodatkowych 7 380 zł (12 070 zł) uzyskuje się dodatkowo 0,273 QALY. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi 27 018 zł/QALY (44 188 zł/QALY).

Z perspektywy wspólnej, dla oszacowanej w analizie wartości ICUR, ceny zbytu netto leku [zł], przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (125 955 zł/QALY), w wariancie z RSS (bez RSS), wynoszą dla porównania terapii:

- TIO/OLO vs FLU/SAL 422,38 (344,48).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy wskazała, że parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były: minimalne zmiany wartości FEV1 oraz alternatywna długość horyzontu czasowego.

#### Wyniki CMA

Koszt inkrementalny [zł] z perspektywy wspólnej stosowania TIO/OLO vs LAMA+LABA z RSS jest niższy od terapii komparatorami o: TIO+FOR = [ ]; TIO+IND = [ ]; TIO+SAL = [ ].

W wariancie bez uwzględnienia RSS koszt TIO/OLO jest wyższy od kosztu leczenia TIO+FOR (o [ ] zł) oraz TIO+SAL (o [ ] zł), a niższy od kosztu TIO+IND ( [ ] zł).

Cena zbytu netto [zł] wnioskowanego produktu leczniczego (TIO/OLO), z perspektywy wspólnej, przy której koszt inkrementalny jest równy zero, w wariancie z RSS (bez RSS) wynosi dla porównania z terapią:

- TIO+FOR [ ]
- TIO+IND [ ]
- TIO+SAL [ ]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy wskazała, że parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości kosztu inkrementalnego były: maksymalny koszt SAL, stopa dyskontowa kosztów równa 0%.

#### Ograniczenia

Na wiarygodność oszacowań i wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- podstawowe porównanie dla wnioskowanej terapii wskazane by było przeprowadzić z lekami dwuskładnikowymi stosowanymi w jednym inhalatorze oraz terapią skojarzoną dwoma lekami z grupy LAMA + LABA w dwóch inhalatorach oraz lekami dwuskładnikowymi stosowanymi w jednym inhalatorze, co odzwierciedlałoby rzeczywistą praktykę;
- czas trwania badań włączonych do analizy wnioskodawcy nie przekracza 54 tygodni, co ogranicza wnioskowanie o utrzymywaniu się efektów w dłuższym okresie czasu mając na uwadze postępujący charakter choroby, tymczasem horyzont czasowy leczenia uwzględniony w modelu jest dożywotni;
- ponadto w okresie dożywotnim z powodu postępu choroby, braku skuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych, może nastąpić przerwanie terapii danym lekiem i zmiana na inny, co nie zostało uwzględnione w modelu;
- przyjęto, że pacjent może przejść do następnego stopnia zaawansowania choroby lub pozostać w tym samym stanie, bez uwzględnienia poprawy stanu zdrowia;
- użyteczność stanów zdrowia przyjęto taką samą niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii, przy czym w analizie klinicznej wykazano, że skuteczność w odniesieniu do części punktów końcowych różni się w zależności od zastosowanej terapii;

Na niepewność oszacowań i wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- mimo dobrej współpracy pacjenta, przyjęty w założeniach wnioskodawcy 100% poziom *compliance* może nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej, natomiast poziom stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich może znacząco rzutować na skuteczność prowadzonej terapii;
- obliczenia wykonane w ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

**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 n 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.*

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanymi ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, stąd nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

**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.*

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii produktu leczniczego Spiolto Respimat (tiotropium/olodaterol, TIO/OLO) we wnioskowanym wskazaniu dokonano w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) uwzględniając koszty leków.

Populację docelową stosującą wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano w kolejnych trzech latach na [redacted], [redacted], [redacted] pacjentoterapii (1 roczna pacjentoterapia równoznaczna jest z terapią jednego pacjenta trwającą jeden rok), na podstawie danych NFZ (DGL) dotyczących sprzedaży leków z grup LAMA i LABA, o liczbie zrefundowanych opakowań produktów

lecniczych z grupy limitowej 201.2 (wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe) oraz 198.0 (wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe) dla lat 2013-2015, które następnie ekstrapolowano na przyjęty w analizie horyzont czasowy.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż koszty ponoszone w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych TIO/OLO, zarówno w wariantcie bez RSS (jak i z uwzględnieniem RSS), w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego będą niższe odpowiednio o ok.:

- 0,3 mln zł (0,9 mln zł) w I roku, .
- 0,6 mln zł (1,9 mln zł) w II roku,
- 0,8 mln zł (2,8 mln zł) w III roku refundacji.

Ponadto oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji TIO/OLO, koszty ponoszone w perspektywie pacjenta będą wyższe o ok.:

- 0,6 mln zł w I roku,
- 1,3 mln zł w II roku,
- 1,9 mln zł w III roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że:

- w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględniania RSS, w I roku w wariantcie minimalnym/maksymalnym przewidywane oszczędności wyniosą od ok. 0,1 mln zł do 0,4 mln zł, w II roku refundacji od 0,5 mln zł do 0,7 mln zł oraz od ok. 0,6 mln zł do 1,0 mln zł w III roku. W wariantcie z RSS oszacowane oszczędności wyniosą w pierwszym roku refundacji od 0,4 mln zł do 1,4 mln zł, w drugim roku od 1,7 mln zł do 2,6 mln zł, oraz w trzecim roku refundacji: od 2,0 do 3,4 mln zł.
- w perspektywie pacjenta oszacowane wydatki w pierwszym roku refundacji będą wyższe od 0,6 mln zł do 1,0 mln zł, w drugim roku od 1,1 mln zł do 1,7 mln zł, natomiast w trzecim roku wyniosą od 1,3 mln zł do 2,3 mln zł.
- wyniki wariantu dodatkowego (możliwość przejmowania przez produkt leczniczy Spiolto Respimat udziałów terapii skojarzonych LAMA+LABA, leków jednoskładnikowych zawierających TIO (grupa limitowa 201.2), a także połączenia w jednym inhalatorze FLU/SAL (grupy limitowe 199.2 i 199.3)) są zbieżne z wynikami analizy podstawowej.

### Ograniczenia

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka czynników:

- wnioskodawca oszacował populację na podstawie danych sprzedażowych, co może nie odzwierciedlać rzeczywistego jej rozmiaru wynikającego z faktycznych danych epidemiologicznych;
- w analizie klinicznej wnioskodawca, jako podstawowy komparator wskazał terapię produktem jednoskładnikowym oraz jako komparatory dodatkowe terapię skojarzoną. Natomiast do analizy wpływu na budżet przyjął założenie o zastępowaniu wnioskowanym produktem terapii skojarzonych – dwuskładnikowych, zawierających wyłącznie TIO, co powoduje niespójność w doborze komparatorów między poszczególnymi analizami. W wariantcie dodatkowym uwzględniono co prawda przejmowanie rynku innych terapii skojarzonych, w tym występujących w jednym inhalatorze, jednak pominięcie tego w obliczeniach analizy podstawowej stanowi ograniczenie wiarygodności w świetle aktualnych wytycznych klinicznych. Ponadto wygoda przyjmowania leku (raz dziennie w jednym

inhalatorze) może skłaniać do przejmowania przez wnioskowany produkt rynku leków o mniej wygodnym dawkowaniu (tj. wszystkich terapii dwuskładnikowych, a także tych zawierających glikokortykosteryd) powodując tym samym znacznie większe wydatki płatnika publicznego niż przedstawione w analizie wnioskodawcy;

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- fakt, że po dacie złożenia wniosku refundacyjnego na liście leków refundowanych znalazł się produkt leczniczy z grupy LABA w dwóch różnej wielkości opakowaniach, co nie zostało uwzględnione w analizach.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Agencja wykonała oszacowania w zależności od odsetka sprzedaży opakowań Spiolto Respimat, jaki będzie zastępował terapię wGKS/LABA oraz LAMA (monoterapia TIO). Pozostały odsetek stanowić będzie zastępowanie terapii skojarzonej LAMA + LABA.

Agencja przeprowadziła własne obliczenia z uwagi na przyjęty sposób obliczeń kosztów płatnika (nie dla dwóch lat refundacji, ale dla dwóch okresów 18 miesięcznych; populacja szacowana była w oparciu o coroczny wzrost liczby chorych, bez uwzględnienia chorych, którzy kontynuują leczenie).

Wyniki tych oszacowań wskazują, że przy odsetkach zastępowania wGKS/LABA i LAMA łącznie powyżej 20% wydatki ponoszone przez pacjenta zaczynają przewyższać oszczędności płatnika publicznego (NFZ).

Opłatność pacjenta w przypadku wnioskowanego leku ma wynosić 30%. Przy zakładanym poziomie odpłatności pacjenta dopłata pacjenta przy zakupie leku wnioskowanego produktu leczniczego wyniesie [REDACTED].

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Proponowany instrument dzielenia ryzyka zmniejsza ryzyko związane z jednostkowym kosztem terapii, przy czym wiąże się to z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego, oraz wydatkami po stronie pacjenta (wnioskowany poziom odpłatności 30%).

Przy zakładanym poziomie odpłatności pacjenta wysokość dopłaty pacjenta przy zakupie wnioskowanego produktu leczniczego szacowana jest na [REDACTED].

#### **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 w ocenianych wskazaniach.*

*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**

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów przedstawiających schemat postępowania w leczeniu POCHP: Czech Pneumological and Phthysiological Society, CzPPS 2013

Institute for Clinical Systems Improvement, ICSI 2013, Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease TSANZ 2015 Wytyczne czeskie i australijskie rekomendują stosowanie jednego ze składników Spiolto (olodaterolu) w leczeniu pacjentów z POChP.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Pneumonol. Alergorol. Pol. 2014; 82 (3): 227-263.) i światowych GOLD (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2016)) odnaleziono ogólny schemat postępowania w leczeniu POChP rekomendujący stosowanie leków z grup LAMA i LABA.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2015, Scottish Medicines Consortium - SMC 2015 oraz Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2015) w podtrzymującym leczeniu u dorosłych pacjentów z POChP, oraz raport The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare - IQWiG. W rekomendacjach wskazano, że tiotropium/olodaterol (Spiolto Respimat) na wnioskowanych warunkach jest tańsze niż podawanie obydwu leków oddzielnie lub tańsze niż inne kombinacje LAMA/LABA.

W 2016 r. niemiecki The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare - IQWiG dokonał oceny korzyści stosowania tiotropium/olodaterol, gdzie wskazał, że w postaci umiarkowanej POChP istnieją dowody na mały dodatkowy efekt w porównaniu z LABA (formoterol, salmeterol) i/lub LAMA (tiotropium), zaś w postaci ciężkiej istnieją dowody na mniejszy efekt TIO/OLO w porównaniu z lekami z grupy LABA (formoterol, salmeterol) i/lub LAMA (tiotropium) w połączeniu z wGKS.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę na 31 wskazanych krajów UE i EFTA produkt leczniczy Spiolto Respimat jest refundowany w 100% w 13 krajach (Dania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania); w 90% w 2 krajach (Hiszpania, Węgry) oraz w 50% w jednym (Łotwa), w tym w trzech krajach o zbliżonym poziomie PKB do Polski (Węgry, Łotwa, Portugalia). W Austrii lek nie jest refundowany. Wnioskodawca wskazał, iż w żadnym z krajów nie występują ograniczenia we wskazaniach refundacyjnych oraz nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.04.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.506.4.2016.DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Spiolto Respimat, olodaterolum+tiotropium, roztwór do inhalacji, 2,5 mikrograma +2,5 mikrograma, 1 wkład + 1 inhalator Respimat, kod EAN: 5909991257439, 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 49/2016 z dnia 6 czerwca 2016 roku w sprawie oceny leku Spiolto Respimat (olodaterolum + tiotropium) kod EAN: 5909991257439, we wskazaniu: lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr nr 49/2016 z dnia 6 czerwca 2016 roku w sprawie oceny leku Spiolto Respimat (olodaterolum + tiotropium) kod EAN: 5909991257439, we wskazaniu: lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Spiolto Respimat (tiotropium + olodaterol) we wskazaniu: „Lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.7.2016.



