



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku

Ultibro Breezhaler (Indakaterol + Glikopironium)

we wskazaniu:

„W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela,
w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-15/2014

Data ukończenia: 13.06.2014 r.

Wykaz skrótów

<p>Agencja / AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AE – Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy</p> <p>AEs- zdarzenia niepożądane (adverse events)</p> <p>AK – Analiza Kliniczna wnioskodawcy</p> <p>APD – Analiza Problemu Decyzyjnego</p> <p>AUC_{t1-t2} – pole pod krzywą określone w czasie od t1 do t2</p> <p>AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji</p> <p>AWB – Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy</p> <p>CCV – sercowo-naczyniowe oraz mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>DDD – (ang. defined daily dose) – zdefiniowana dawka dzienna</p> <p>FAS – (ang. full analysis set) – populacja obejmująca pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku</p> <p>FEV₁ – (ang. forced expiratory volume in 1 second) - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa</p> <p>FVC – (ang. forced vital capacity) pojemność życiowa mierzona w czasie największego wydechu</p> <p>GKS – glikokortykosteroidy</p> <p>GLY – bromek glikopironium</p> <p>GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</p> <p>IND – indakaterol</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>LABA – (ang. long acting β_2-agonists) długodziałające leki β_2-agonistyczne</p> <p>LAMA – (ang. long acting muscarinic antagonists) - długodziałające cholinolityki</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>PDE-4 – inhibitory fosfodiesterazy 4</p> <p>PLC – placebo</p> <p>POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc</p> <p>PPS – (ang. Per Protocol Set) populacja FAS, z wyłączeniem poważnych naruszeń protokołu badania</p> <p>PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc</p> <p>QALY – (ang. quality adjusted life-years) lata życia skorygowane o jakość</p> <p>QVA149 – produkt złożony zawierający w jednym inhalatorze indakaterol i glikopironium (IND/GLY)</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>RP – Rada Przejrzystości</p> <p>SABA – (ang. short acting β_2-agonists) krótkodziałające leki β_2-agonistyczne</p> <p>SAEs- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)</p> <p>SAL/FLU – produkt złożony zawierający w jednym inhalatorze salmeterol i flutikazon</p> <p>SAMA – (ang. short-acting muscarinic antagonist) krótkodziałające cholinolityki</p> <p>Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>TDI – (ang. Transition Dyspnoea Index) skala mierząca nasilenie duszności</p> <p>TIO – tiotropium</p> <p>Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p>
--

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

wGKS – wziewne glikokortykosteroidy

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Poland Sp. z o.o.)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna - ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	23
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	24
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności.....	31
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4. Ocena analizy ekonomicznej	42
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	42
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	42
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej	49
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	49
4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
4.4.3. Obliczenia własne agencji	52
5. Ocena analizy wpływu na budżet	54
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	56
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	56
5.3.2. Obliczenia własne agencji	57
6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	58
8. Opinie ekspertów.....	59
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	60
10. Kluczowe informacje i wnioski	61
11. Źródła.....	65
12. Załączniki	67

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 07.04.2014 r.
MZ-PLR-460-20669-2/MKR/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Ultibro Breezhaler, Indakaterol + Glikopironium, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg; 30 szt. + inhal.; kod EAN: 5909991080921,
 - Wnioskowane wskazanie:
„W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (PoChP)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- [redacted]
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- [redacted]
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- [redacted]
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza efektywności klinicznej
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Harsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Wnioskodawca
Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674, Warszawa

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 07.04.2014r., znak MZ-PLR-460-20669-2/MKR/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Ultibro Breezhaler, Indakaterol + Glikopironium, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg ; 30 szt. + inhal.; kod EAN: 5909991080921,**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 12.05.2014r., znak AOTM-OT-4350-15(11)/KOj/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 13.05.2014 r., znak MZ-PLR-460-20669-3/MKR/14, Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 27.05.2014 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak MZ-PLR-460-20669-4/MKR/14, do Agencji wpłynęły uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Kraków 2014
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Kraków 2014
- Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® (indakaterol/glikopironiowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Jacek Walczak, Kraków 2014
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Ultibro Breezhaler® (indakaterolu maleinian + glikopironiowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Kraków 2014
- Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Ultibro Breezhaler®. [REDACTED] Kraków, styczeń 2014
- Uzupełnienie analityków [REDACTED] do raportu HTA dla preparatu Ultibro Breezhaler® (indakaterol+glikopironium) zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-460-20669-3/MKR/14.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTM.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące alternatywnych technologii

Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
Indakaterol	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsułek + 1 inhalator; w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Polskie oraz międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawanym raz dziennie β_2-agonistą z czasem działania utrzymującym się powyżej 24 godz. Ponadto zawierają one stwierdzenie, że efekt rozszerzenia oskrzeli utrzymuje się znacząco dłużej u chorych przyjmujących indakaterol w porównaniu do formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium. Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby. Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo. Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 300 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsułek + 1 inhalator; w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Polskie oraz międzynarodowe wytyczne zalecają stosowanie indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wytyczne wskazują, że indakaterol jest podawanym raz dziennie β_2-agonistą z czasem działania utrzymującym się powyżej 24 godz. Ponadto zawierają one stwierdzenie, że efekt rozszerzenia oskrzeli utrzymuje się znacząco dłużej u chorych przyjmujących indakaterol w porównaniu do formoterolu, czy salmeterolu oraz jest podobny do tego uzyskiwanego przy podaniu tiotropium. Wykazano istotny wpływ indakaterolu na nasilenie duszności, status zdrowotny oraz wskaźnik zaostrzeń choroby. Profil bezpieczeństwa indakaterolu jest podobny do placebo. Opinie klinicystów mówią o dobrej tolerancji leku przez pacjentów.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 1/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 150mcg, 30kaps.+ inhalator, Onbrez Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 300mcg, 30kaps.+ inhalator, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), 150 mcg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsułek + 1 inhalator; kod EAN: 5909990738397 w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p>
Glikopironium	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z uwagi na brak większych korzyści klinicznych w porównaniu z tiotropium oraz większe koszty dla pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki badań dobrze uzasadniają podobną skuteczność glikopironiowego bromku oraz tiotropium oraz zbliżone ryzyko działań niepożądanych. Jednak decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu omawianego produktu leczniczego została podjęta pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania porównawczego oceniającego wpływ w bromku glikopironium na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych co wskazuje na konieczność potwierdzenia danych dotyczących ryzyka tych działań niepożądanych. Brak ewidentnej przewagi glikopironiowego bromku nad tiotropium powoduje, że jego koszty zarówno dla płatnika jak i pacjenta powinny być takie same lub niższe od dotychczas dostępnego leku – tiotropium.</p>

<p>Rekomendacja nr 163/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), we wnioskowanym wskazaniu.</p>
Tiotropium	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/20/2010 z dnia 20 września 2010 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia Spiriva, ani zmianę w zakresie poziomu lub sposobu, czy warunków jego realizacji.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zdaniem Rady, obecny sposób finansowania produktu leczniczego Spiriva zapewnia dostęp do leczenia pacjentom najbardziej potrzebującym jednocześnie ograniczając obciążenia dla budżetu płatnika publicznego. Rada uważa, że przedstawione dane nie uzasadniają potrzeby zmiany dotychczasowego sposobu finansowania produktu leczniczego Spiriva ze środków publicznych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 33/2010 z dnia 20 września 2010 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania, ani warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej Spiriva (tiotropium) we wskazaniu: ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, oraz w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Wnioskowana zleceniem zmiana sposobu finansowania oraz wynikające z niej zwiększenie zużycia leku skutkują wzrostem wydatków budżetowych płatnika publicznego o ok. 7,53 mln złotych w pierwszym roku oraz ok. 12,13 mln i ok. 17 mln złotych w latach kolejnych oraz zmniejszenie współpłacenia pacjenta o ok. 3,09 mln, 2,98 mln i 2,87 mln złotych w kolejnych latach.</p> <p>Przewidywany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z wprowadzeniem wnioskowanej zmiany finansowania tiotropium w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc skutkuje brakiem rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie proponowanych rozwiązań</p>
Aklidyna	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575, we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, z poziomem odpłatności: ryczałt.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; kod EAN: 5909991001575, we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, z poziomem odpłatności: 30%.</p> <p>Lek powinien zostać włączony do istniejącej grupy limitowej: „wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.”</p> <p>Warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych porównujących bromek aklidyny z placebo potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych, nie ustalono jednak wpływu bromku aklidyny na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych z zastępczymi punktami końcowymi bromek aklidyny okazał się nie gorszy od bromku tiotropium. Również porównania pośrednie wskazały na podobną skuteczność obu leków. Brak przewagi bromku aklidyny w odniesieniu do alternatywnych metod leczenia nie została jednak dostatecznie oceniona w bezpośrednich długoterminowych badaniach klinicznych. W szczególności brak jest długoterminowych badań porównujących bezpośrednio bromek aklidyny we wnioskowanym wskazaniu z bromkiem tiotropium. Bromek aklidyny podawany jest 2 razy na dobę a bromek tiotropium raz na dobę, co zwiększa stopień przestrzegania zaleceń. Z kolei dwukrotne podawanie bromku aklidyny może być potencjalnie korzystne u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych. Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia. Bromek aklidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznych.</p> <p>Rekomendacje dotyczące finansowania bromku aklidyny w poszczególnych krajach nie są jednoznaczne. Dodatkowo, zdaniem Rady poziom odpłatności w obu wnioskowanych wskazaniach powinien być jednakowy, gdyż rozróżnienie kliniczne obu grup chorych może budzić wątpliwości.</p>

<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Bretaris Genuair, proszek do inhalacji, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi; we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z poziomem odpłatności 30%.</p> <p>Lek powinien zostać włączony do istniejącej grupy limitowej: „wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.”</p> <p>Warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych porównujących bromek akliidyny z placebo potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych, nie ustalono jednak wpływu bromku akliidyny na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych z zastępczymi punktami końcowymi bromek akliidyny okazał się nie gorszy od bromku tiotropium. Również porównania pośrednie wskazały na podobną skuteczność obu leków. Brak przewagi bromku akliidyny w odniesieniu do alternatywnych metod leczenia nie została jednak dostatecznie oceniona w bezpośrednich długoterminowych badaniach klinicznych. W szczególności brak jest długoterminowych badań porównujących bezpośrednio bromek akliidyny we wnioskowanym wskazaniu z bromkiem tiotropium. Bromek akliidyny podawany jest 2 razy na dobę a bromek tiotropium raz na dobę, co zwiększa stopień przestrzegania zaleceń. Z kolei dwukrotne podawanie bromku akliidyny może być potencjalnie korzystne u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych. Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia. Bromek akliidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznych.</p> <p>Rekomendacje dotyczące finansowania bromku akliidyny w poszczególnych krajach nie są jednoznaczne.</p> <p>Dodatkowo, zdaniem Rady poziom odpłatności w obu wnioskowanych wskazaniach (ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową, oraz w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)) powinien być jednakowy, gdyż rozróżnienie kliniczne obu grup chorych może budzić wątpliwości.</p>
<p>Rekomendacja nr 98/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bretaris Genuair, bromek akliidyny, 400 µg, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi, we wskazaniu: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową, z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę, i poziomem odpłatności: ryczałt. Lek powinien zostać umieszczony w istniejącej grupie limitowej „201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że przedstawione dowody naukowe potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych stosujących bromek akliidyny w porównaniu z placebo, chociaż nie oceniono jego wpływu na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bromkiem akliidyny a komparatorem – bromkiem tiotropium. Również porównania pośrednie sugerują na podobną skuteczność obu leków.</p> <p>Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionym wskazaniu zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia, co jest związane między innymi z tym, że bromek akliidyny podawany 2 razy na dobę może być potencjalnie bardziej korzystną opcją u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych. Bromek akliidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznych.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się również do sugestii Rady, iż warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p>

<p>Rekomendacja nr 99/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bretaris Genuair, bromek akliidyny, 400 µg, 1 inhalator z 60 dawkami leczniczymi, we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę i poziomem odpłatności 30%. Lek powinien zostać umieszczony w istniejącej grupie limitowej „201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że przedstawione dowody naukowe potwierdziły istotną kliniczną poprawę jakości życia chorych stosujących bromek akliidyny w porównaniu z placebo, chociaż nie oceniono jego wpływu na zaostrzenia POChP, częstość hospitalizacji, czy śmiertelność. W badaniach krótkoterminowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bromkiem akliidyny a komparatorem - bromkiem tiotropium. Również porównania pośrednie sugerują na podobną skuteczność obu leków. Zdaniem ekspertów klinicznych finansowanie leku ze środków publicznych w wymienionym wskazaniu zwiększy możliwość indywidualizacji leczenia, co jest związane między innymi z tym, że bromek akliidyny podawany 2 razy na dobę może być potencjalnie bardziej korzystną opcją u części chorych, u których objawy choroby ulegają nasileniu w godzinach nocnych, choć wymaga to dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych.</p> <p>Bromek akliidyny jest zalecany w rekomendacjach klinicznych towarzystw naukowych jako jeden z możliwych do zastosowania długodziałających leków antycholinergicznych. Prezes Agencji przychylił się również do sugestii Rady, iż warunkiem finansowania leku jest zapewnienie instrumentu dzielenia ryzyka gwarantującego, że wydatki ponoszone na leczenie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i chorego będą nie wyższe od obecnie ponoszonych w przypadku innych leków należących do tej samej grupy limitowej.</p>
Flutikazon	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 83/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>RK uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (szczególnie w porównaniu z cyklozoniidem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową podczas stosowania w dużych dawkach), zajmując istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy. Chorzy długotrwale przyjmujący kortykosteroidy wziewne dostosowują się do określonego typu urządzenia dozującego lek. Różne systemy inhalacyjne aplikujące steroidy wziewne charakteryzuje różny potencjał wywoływania miejscowych działań niepożądanych, co przekłada się na tolerancję i skuteczność terapii. Technika inhalacji dla każdego inhalatora jest inna, złe stosowanie prowadzi do spadku depozycji płucnej nawet do zera. Stąd ważne jest dostosowanie typu inhalatora do umiejętności i preferencji pacjenta. Usunięcie flutykazonu z wykazu leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej niesłoby ryzyko związane z koniecznością przestawienia pacjenta na wziewny kortykosteroid podawany w inny sposób, co może prowadzić do utraty kontroli astmy lub POChP w grupie osób leczonych flutykazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 68/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż nie jest zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p>
Roflumilast	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 88/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Daxas (roflumilast) u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Roflumilast jest lekiem z nowej grupy stosowanej w POChP, zmniejszającym ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby, ale bez wpływu na śmiertelność i jakość życia pacjentów. Brak jest długofalowych badań, jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Finansowanie roflumilastu wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie, wobec czego Rada nie uważa za zasadne finansowanie tego leku ze środków publicznych.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny opracowano w oparciu o wytyczne PTChP 2012, o ile nie wskazano inaczej.

Definicja

Klasyfikacja ICD-10: J44 Inna przewlekła zaporowa choroba płuc. (ICD-10 Version: 2010)

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

Epidemiologia

Dane na temat częstości występowania POChP są niedoszacowane, głównie w związku z nierozpoznawaniem wczesnych stadiów choroby, a także stosowaniem różnych kryteriów diagnostycznych i metod określania chorobowości. Światowa Organizacja Zdrowia określa liczbę chorych na POChP na 64 mln w skali światowej. Umieralność z powodu POChP w skali światowej, WHO szacuje na 3 mln osób, zaś w populacji europejskiej ogółem - na 18/100 tys. mieszkańców rocznie (współczynnik standaryzowany wg wieku). WHO przewiduje (dane z 2004r.), że POChP w 2030 roku stanie się 3. przyczyną zgonów na świecie.

Zgodnie z polskim piśmiennictwem, m.in. z informacjami podanymi w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, częstość występowania POChP w Polsce, u badanych powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok.10%.

Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. W 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. W 1980 roku wskaźnik zgonów wynosił 18,8/100 000 ludności a w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się i w 2009 r. wyniósł on już 21/100 000 ludności.

Etiologia i patogeneza

Do czynników ryzyka wystąpienia POChP należą m.in. palenie tytoniu (ok. 80% przypadków POChP), zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne, palenie bierne, nadreaktywność oskrzeli/astma, uwarunkowania genetyczne.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy podmiotowe :

- przewlekły, występujący codziennie lub okresowo kaszel, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekłe odkształcenie płuc, największe po przebudzeniu;
- duszność, z początku ujawniająca się podczas wysiłku i nasilająca się wraz z postępem choroby.

Tabela 2. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC wg zaleceń PTChP 2012

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku
Stopień 1	Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie
Stopień 2	Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim
Stopień 3	Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim
Stopień 4	Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się

Objawy przedmiotowe (stwierdzone zwykle w bardziej zaawansowanych stadiach choroby):

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata);

- zmniejszoną ruchomość oddechową przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- ściszony szmer pęcherzykowy;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego (niekiedy świsty, furczenia)

Diagnostyka

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i radiologicznego klatki piersiowej. Badanie spirometryczne jako podstawowe, umożliwia również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia. Badanie gazometryczne krwi, echokardiografia i EKG mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby.

Według aktualnych zaleceń PTChP (2012) kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV_1/FVC poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta, natomiast wg międzynarodowych zaleceń GOLD (2013) potwierdzeniem rozpoznania POChP pozostaje wartość $FEV_1/FVC < 0,70$.

W tabeli poniżej przedstawiono dotychczas stosowany podział choroby na cztery stopnie zaawansowania, uwzględniające wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela (mierzony wielkością FEV_1 wyrażoną w procentach wartości należnej).

Tabela 3. Klasyfikacja stopni zaawansowania POChP ze względu na wartości FEV_1 wg zaleceń PTChP (2012)

Stopień zaawansowania	Kryteria spirometryczne
GOLD 1 – postać łagodna	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej
GOLD 2 – postać umiarkowana	$FEV_1/FVC < 0,7$ $80\% > FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej
GOLD 3 – postać ciężka	$FEV_1/FVC < 0,7$ $50\% > FEV_1 \geq 30\%$ wartości należnej
GOLD 4 – postać bardzo ciężka	$FEV_1/FVC < 0,7$ $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej

Obecnie, 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 – pacjenci z niewielką dusznością ($mMRC \leq 1$) lub łagodnymi objawami choroby ($CAT < 10$) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli ($FEV_1 \geq 50\%$ w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria B – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci z nasiloną dusznością ($mMRC \geq 2$) lub nasilonymi objawami choroby ($CAT \geq 10$) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli ($FEV_1 \geq 50\%$ w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria C – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci z niewielką dusznością ($mMRC \leq 1$) lub łagodnymi objawami choroby ($CAT < 10$) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ($FEV_1 < 50\%$ w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria D – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci z nasiloną dusznością ($mMRC \geq 2$) lub nasilonymi objawami choroby ($CAT \geq 10$) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ($FEV_1 < 50\%$ w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.

(W przypadku wystąpienia jednej lub więcej hospitalizacji z powodu zaostrzeń POChP należy pacjenta przypisać do grupy wysokiego ryzyka zaostrzeń.)

Przebieg naturalny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc może trwać kilkadziesiąt lat. Jej progresja oceniana jest szybkością rocznego ubytku FEV_1 . W przypadku zdrowej osoby wynosi on 20–30 mL rocznie oraz zaczyna się ujawniać między 20. a 30. rokiem życia. Znaczna część chorych na POChP wykazuje roczny ubytek FEV_1 na poziomie powyżej 40 mL, przy czym u niektórych może być nawet większy niż 100 mL/rok. Przyspieszenie

rocznego tempa spadku FEV₁ zależy od takich czynników jak: częstość i długość trwania zaostrzeń choroby oraz nadprodukcja śluzu. Zazwyczaj po obniżeniu się FEV₁ do około 50–60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. Ten rodzaj duszności, w umiarkowanym okresie choroby występuje u około 50% chorych.

U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby:

- U chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętniczej utrzymują się w granicach normy (przynajmniej w spoczynku). Dzieje się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej. Grupa tych chorych umiera zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania.
- U chorych z obniżonym napędem oddechowym, dość wcześnie pojawia się niewydolność oddechowa, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wraz z cechami narastającej prawokomorowej niewydolności serca.

Leczenie

Podstawowym celem leczenia POChP jest 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. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska czynników szkodliwych, takich jak pyłów i gazów. W ramach profilaktyki zaleca się oferowanie każdemu choremu z POChP szczepienie przeciw grypie i *Streptococcus pneumoniae*. Począwszy od kategorii B choroby, u chorych z dusznością należy stosować rehabilitację oddechową. U chorych z utrwaloną, ciężką niewydolnością oddychania należy stosować domowe leczenie tlenem. Leczenie POChP obejmować może również postępowanie chirurgiczne np. wycięcie pęcherzy rozedmowych, przeszczepianie płuc, bronchoskopowe zmniejszanie objętości płuc.

Ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego. Nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego. Ewentualna zmiana leczenia w stabilnym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia.

Zaleca się, aby przy pierwszym (i kolejnym) wyborze leczenia farmakologicznego uwzględniać dwa kryteria:

- aktualny stopień odczuwanej duszności lub innych objawów POChP,
- ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby.

Przy stabilnej postaci choroby rozpoczyna się leczenie farmakologiczne. Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP – poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie częstości zaostrzeń, zmniejszenie odczuwanej duszności i łagodzenie innych objawów są:

- leki rozszerzające oskrzela (np. cholinolityki, β_2 -agoniści, teofilina)
- wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4.

Dodatkowo, ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki.

Według PTChP stosowanie antybiotyków w stabilnej postaci choroby nie ma uzasadnienia naukowego, mimo że oskrzela chorych na POChP są skolonizowane przez bakterie. Natomiast antybiotykoterapia jest konieczna w bakteryjnych zaostrzeniach POChP.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Ultibro Breezhaler, Indakaterol + Glikopironium, 85 µg + 43 µg; Opakowanie jednostkowe zawierające 30x1 kapsułek twardych oraz jeden inhalator; kod: 5909991080921
Kod ATC	R03AL04
Postać	Proszek do inhalacji w kapsułce twardej
Substancja czynna	Indakaterol + Glikopironium
Droga podania	Podanie wziewne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Połączenie dwóch substancji czynnych: Indakaterol jest długo działającym agonistą receptorów beta2-adrenergicznych przeznaczonym do podawania raz na dobę, wykazuje miejscowe działanie rozszerzające oskrzela; Glikopironium jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwocholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP.

Źródło: ChPL Ultibro Breezhaler

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	19.09.2013 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (przyp. analityka AOTM: laktoza jednowodna, magnezu stearynian).
Dawkowanie	Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Ultibro Breezhaler
Status leku sierocego	NIE

Źródło: ChPL Ultibro Breezhaler

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Wnioskowane wskazanie	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Uwagi analityków Agencji:



3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanych wskazaniach na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych przedstawiono poniżej. Wykaz interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu został przedstawiony w Załączniku nr 5.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDACTED]	Pof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>„Zasady postępowania farmakologicznego w POChP podsumowują zalecenia PTChP (...), które są zgodne z aktualizacją międzynarodowych rekomendacji klinicznych publikowanych przez komitet GOLD. (...) Standardy GOLD przewidują stopniowe włączanie (...) kolejnych leków z następujących grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • β2- mimetyki (krótko i długo działające) lub antycholinergiki (krótko i długo działające), • skojarzenie krótko działających β2- mimetyków z lekami antycholinergicznymi w jednym inhalatorze, • pochodne metyloksantyn, • wziewne glikokortykosteroidy, • skojarzenie długo działających β2- mimetyków z wziewnymi glikokortykosteroidami w jednym inhalatorze, • inhibitory fosfodiesterazy 4, • systemowe glikokortykosteroidy. <p>W Polsce, zgodnie z obecną praktyką kliniczną dominują terapie wziewne. W zależności od stopnia ciężkości obturacji i nasilenia objawów stosuje się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela z grupy beta-mimetyków i antycholinergików. Bardzo częste jest stosowanie leczenia skojarzonego beta-mimetykiem ze steroidem wziewnym, uzasadnione u chorych z zespołem nakładania (astma/POChP) i u chorych z wysokim ryzykiem zaostrzeń. Takie połączenie (LABA/steroid) jest też często wprowadzane w przypadkach niewystarczającej kontroli objawów przez lek bronchodylatacyjny stosowany w monoterapii. U najcięższych pacjentów stosuje się terapię trójlekową: steroid, beta-mimetyk i antycholinergik. Stosowanie antycholinergików o długim działaniu (Spiriva) jest ograniczone dostępem do leczenia, co jest spowodowane sposobem refundacji tego leku. Często, jako leczenie towarzyszące stosowana jest teofilina, a w okresach zaostrzeń leki mukolityczne.”</p>	<p>„Leki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. beta2-mimetyki <ol style="list-style-type: none"> a. Krótkodziałający (SABA): albuterol, salbutamol b. Długodziałający (LABA): formoterol, salmeterol, indakaterol 2. Cholinolityki <ol style="list-style-type: none"> a. Krótko działające (SAMA): bromek ipratropium b. Długodziałające (LAMA): bromek tiotropium, bromek glikopironium, bromek akolidinium 3. Połączenie SABA i SAMA w jednym inhalatorze: salbutamol+ipratropium 4. Metyloksantyny: aminofilina, teofilina o przedłużonym uwalnianiu 5. Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS): w skojarzeniu z LABA z formoterolem (beklometazon, budesonid) oraz salmeterol z flutykazonem 6. Inhibitory fosfodiesterazy-4 (PDE-4): roflumilast tylko ciężkie POChP – lek nierefundowany 7. Glikokortykosteroidy doustne: prednizon, metylprednizolon – wskazane tylko w okresie zaostrzeń <p>Inne metody:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rehabilitacja oddechowa 2. Profilaktyka antynikotynowa 3. Szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom <p>Stosownie do zmian klasyfikacji POChP, nowe zalecenia GOLD 2011 zmodyfikowały rekomendacje dotyczące leczenia podtrzymującego. Bez względu na nasilenie stopnia obturacji centralną rolę odgrywają leki rozszerzające oskrzela, stosowane w zależności od stopnia obturacji i nasilenia objawów, w monoterapii lub w skojarzeniu. Preferowane jest stosowanie wziewnych leków długodziałających (LABA, LAMA lub skojarzenia LABA+LAMA). Alternatywnie dopuszcza się stosowanie metyloksantyn lub dołączenie metyloksantyn do istniejącego schematu terapii. W grupach pacjentów o podwyższonym ryzyku występowania zaostrzeń (C, D) rekomenduje się dodanie wziewnych glikokortykosteroidów i/lub inhibitorów fosfodiesterazy-4 (D). (...)”</p>
<p>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</p>	<p>„Ultibro to połączenie indakaterolu (...) i glikopironium (...), wobec tego lek ten będzie zastępował dotychczas stosowane w osobnych inhalatorach leczenie skojarzone LABA+LAMA. (...) Wyniki badań klinicznych wskazują na wyższą skuteczność Ultibro od innych bronchodylataatorów (LABA i LAMA) pod względem poprawy objawów POChP odczuwanych przez pacjentów, co u jakiejś części pacjentów może oznaczać także zastąpienie LABA lub LAMA przez Ultibro. (...)”</p>	<p>„Wprowadzenie Ultibro Breezhaler na listy refundacyjne zastąpi prawdopodobnie całkowicie terapię skojarzoną LABA/LAMA stosowaną z oddzielnych inhalatorów zwłaszcza salmeterol i formoterol jako leki, które należy stosować 2x dziennie.</p> <p>Kombinacja LAMA/LABA powinna zastąpić u części chorych kombinacje wziewnych GKS/LABA - technologię, która jest w Polsce bardzo nadużywana u chorych na POChP. Nowe rekomendacje GOLD (...) odstępują od określania stopnia nasilenia POChP w postaci stadiów choroby, na rzecz klasyfikacji pacjentów do grup A-D (...).</p> <p>W grupie pacjentów (B, C lub D) oceniana technologia będzie przede wszystkim zastępowała leczenie skojarzone LABA+LAMA realizowane za pomocą różnych leków jednoskładnikowych (np. formoterol + tiotropium). W grupie B (niskie ryzyko zaostrzeń, więcej objawów) oceniana technologia może zastępować LABA (salmeterol, formoterol, indakaterol) lub LAMA (tiotropium, glikopironium, akolidinium) stosowane w monoterapii</p>

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

		oraz skojarzenie LABA/wGKS (salmeterol/flukykazon, formoterol/budezonid, formoterol/beklometazon) w sytuacji niedostatecznej kontroli objawów lub niedostatecznej poprawy czynności płuc u tych chorych. Szczególnie cenna jest możliwość eliminacji stosowania steroidów wziewnych w tej grupie pacjentów, ze względu na brak rekomendacji klinicznych do ich stosowania oraz ich potencjalne ogólnoustrojowe działania niepożądane, wpływające na pogorszenie przebiegu chorób współistniejących. W grupach C (wysokie ryzyko zaostrzeń, niskie nasilenie objawów) oraz D (wysokie ryzyko zaostrzeń, wysokie nasilenie objawów) oceniana technologia może zastępować zarówno LAMA w monoterapii, jak i leczenie skojarzone LABA/wGKS w sytuacji niedostatecznej poprawy czynności płuc."
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„W dużej mierze jest to zależne od stadium choroby. W stanach lżejszych stosowane są w monoterapii leki z grupy β 2- mimetyków (np. preparaty generyczne) i cholinolityki, o tyle w stadiach cięższych niezbędna staje się politerapia z zastosowaniem dodatkowo wziewnych kortykosteroidów. W przypadku leczenia skojarzonego LABA i LAMA, najtańszym jest połączenie formoterolu (Oxodil PPH) z tiotropium (Spiriva).”	„Najtańszą terapię skojarzoną LABA+LAMA w Polsce jest skojarzenie dawkowanego dwa razy na dobę formoterolu (Oxodil PPH) z dawkowanym raz na dobę tiotropium (Spiriva).”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Najskuteczniejsze technologie medyczne są zawarte w rekomendacjach klinicznych i dotyczą leczenia pierwszego wyboru, ale nie ma jednej technologii, określanej jako najskuteczniejsza w odniesieniu do POChP. W zależności od stopnia nasilenia POChP, pacjenci są zaliczani do jednej z czterech grup (przy analizie AOTM: A, B,C,D), różniących się ryzykiem progresji choroby i nasileniem jej objawów. (...) Zalecane terapie (pierwszy wybór i alternatywna) w poszczególnych grupach pacjentów to: A. krótko działający beta-mimetyk (SABA), lub krótko działający antycholinergik (SAMA); połączenie SABA +SAMA B. długo działający beta-mimetyk (LABA), lub długo działający antycholinergik (LAMA); połączenie LABA+LAMA C. steroid wziewny (ICS) w skojarzeniu z LABA, lub LAMA; połączenie LABA+LAMA D. ICS+LABA i/lub LAMA; połączenie LAMA+LAMA, LAMA+PDE4 Biorąc pod uwagę rekomendowane miejsca stosowania LABA+LAMA(grupy B-D), oraz fakt, że w opublikowanych do tej pory badaniach klinicznych wykazano większą skuteczność Ult bro w stosunku do monoterapii lekami rozszerzającymi oskrzela (LABA lub LAMA), oraz do połączenia salmeterolu z flutykazonem, to wnioskowana technologia jest najskuteczniejsza.”	„W zależności od klasyfikacji chorych wg GOLD 2011 najskuteczniejsze terapie rekomendowane, jako zalecana terapia pierwszego lub drugiego wyboru: Grupa A: SABA lub SAMA; LAMA, LABA lub SABA+SAMA Grupa B: LABA lub LAMA; LABA+LAMA Grupa C: LABA + wGKS lub LAMA; LABA+LAMA Grupa D: LABA + wGKS i/lub LAMA lub LAMA + wGKS + PDE-4 lub LABA+LAMA lub LAMA + PDE-4 W grupie chorych z niskim ryzykiem zaostrzeń i częstymi objawami (grupa B) najskuteczniejszą technologią medyczną w leczeniu podtrzymującym POChP jest leczenie skojarzone LABA/LAMA (wnioskowana technologia). Najskuteczniejszą technologią stosowaną w tej grupie w monoterapii jest indakaterol. W grupach C i D rekomendowane jest leczenie skojarzone bez wskazania jednej dominującej terapii. Wybór terapii jest indywidualizowany zależnie od stanu klinicznego chorego). (...)"
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	„W Polsce stosuje się wytyczne PTChP z 2012roku, równoważne zaleceniom GOLD 2011.(...) Ponieważ wytyczne GOLD podkreślają konieczność indywidualizacji leczenia, rekomendowane terapie zmieniają się w zależności od kwalifikacji chorego do konkretnej grupy. Terapia skojarzona LABA+LAMA stanowi rozwiązanie alternatywne w grupach pacjentów B,C i D.”	„Wytyczne PTChP są zgodne z wytycznymi GOLD 2011. (...)"

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																			
Świat	GOLD 2014	<p>Rodzaj terapii powinien zależeć od nasilenia objawów choroby, ryzyka wystąpienia zaostrzeń oraz od dostępności leków. Chorzy zostają przydzieleni do jednej z 4 kategorii: kategoria A — niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby, kategoria B — niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby, kategoria C — wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby, kategoria D — wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby.</p> <p>Leczenie stabilnej postaci POChP:</p>																			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="463 536 734 592">Kategoria POChP</th> <th data-bbox="734 536 1111 592">Rekomendowany wybór</th> <th data-bbox="1111 536 1491 592">Alternatywny wybór</th> <th data-bbox="1491 536 1865 592">Inne możliwe terapie*</th> </tr> </thead> </table>	Kategoria POChP	Rekomendowany wybór	Alternatywny wybór	Inne możliwe terapie*															
		Kategoria POChP	Rekomendowany wybór	Alternatywny wybór	Inne możliwe terapie*																
		<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="463 600 734 722">A</td> <td data-bbox="734 600 1111 722"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA ▪ SAMA </td> <td data-bbox="1111 600 1491 722"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA i SAMA </td> <td data-bbox="1491 600 1865 722"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina </td> </tr> </tbody> </table>	A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA ▪ SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA i SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina 	<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="734 600 1111 722">B</td> <td data-bbox="1111 600 1491 722"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA </td> <td data-bbox="1491 600 1865 722"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA </td> <td data-bbox="1865 600 2163 722"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> </tbody> </table>	B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 	<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="463 730 734 983">C</td> <td data-bbox="734 730 1111 983"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA ▪ LAMA </td> <td data-bbox="1111 730 1491 983"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LAMA ▪ LAMA i PDE4-inh. ▪ LABA i PDE4-inh. </td> <td data-bbox="1491 730 1865 983"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> </tbody> </table>	C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LAMA ▪ LAMA i PDE4-inh. ▪ LABA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 	<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="734 730 1111 983">D</td> <td data-bbox="1111 730 1491 983"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i/lub LAMA </td> <td data-bbox="1491 730 1865 983"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i LAMA ▪ wGKS + LABA i PDE4-inh. ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh. </td> <td data-bbox="1865 730 2163 983"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina </td> </tr> </tbody> </table>	D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i/lub LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i LAMA ▪ wGKS + LABA i PDE4-inh. ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina
		A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA ▪ SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA i SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina 																
B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 																		
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LAMA ▪ LAMA i PDE4-inh. ▪ LABA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 																		
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i/lub LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wGKS + LABA i LAMA ▪ wGKS + LABA i PDE4-inh. ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina 																		
<p>* Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny</p> <p>Wśród zalecanych interwencji znalazły się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA – fenoterol, levalbuterol, salbutamol, terbutalina; ▪ SAMA – bromek ipratropium, bromek oksytropium; ▪ LABA – formoterol, arformoterol, salmeterol, tulobuterol, indakaterol; ▪ LAMA – bromek aktydinium, bromek glikopironium, bromek tiotropium; ▪ wGKS + LABA – formoterol/budesonid, formoterol/mometazon, salmeterol/flutazon; ▪ PDE-4 – roflumilast. <p>Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które mogą zmniejszać częstość występowania zaostrzeń.</p> <p>W leczeniu farmakologicznym zaostrzających się postaci POChP zaleca się stosowanie leków rozkurczających oskrzela, glikokortykosteroidów i antybiotyków.</p>																					

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
Polska	PTChP 2012	Przy wyborze leczenia farmakologicznego zaleca się uwzględnienie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby. Pozwala to na podział pacjentów według kategorii, zgodnych z wytycznymi GOLD 2014. Leczenie stabilnej postaci POChP:			
		Kategorie POChP	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne*
		A	Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SAMA ▪ SABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA ▪ LABA ▪ SABA i SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina
		B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
		C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS ▪ LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i LABA ▪ LABA i wGKS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PDE4-inh. ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS ▪ LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA i wGKS ▪ LABA + wGKS i LABA ▪ LABA + wGKS i PDE4-inh. ▪ LABA i LABA lub ▪ LABA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 		
		* Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny			
		Wśród leków zostały wymienione:			
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ SAMA – bromek ipratropium; ▪ SABA – fenoterol, salbutamol; ▪ LABA – bromek tiotropium; ▪ LABA – formoterol, salmeterol, indakaterol; ▪ wGKS – budesonid, flutikazon; ▪ PDE-4 – roflumilast. 			
		Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które zmniejszają częstość zaostrzeń oraz poprawiają jakość życia w chorobie.			

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
tiotropium + formoterol	[Redacted]	Wybór zasadny
salmeterol/ flutikazon	[Redacted]	Wybór zasadny
tiotropium	[Redacted]	Wybór zasadny
formoterol	[Redacted]	Wybór zasadny
indakaterol (w monoterapii)	[Redacted]	Wybór zasadny
glikopironium (w monoterapii)	[Redacted]	Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą.

Uwagi analityków Agencji:

1. W związku ze stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. oraz rekomendacją Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 163/2013 z dnia 18 listopada 2013 r., dotyczącymi braku zasadności objęcia refundacją leku Seebri Breezhaler (bromek glikopironium), a także biorąc pod uwagę aktualny wykaz leków refundowanych, wybór glikopironium jako komparatora pozostaje kwestią sporną. Jednak zważywszy na to, iż glikopironium stanowi element składowywnioskowanej technologii, uwzględnienie go jako komparatora jest zasadne.

2. Wnioskodawca do komparatorów włączył rekomendowane przez wytyczne połączenie LAMA i LABA pod postacią TIO+FOR. Wnioskodawca pominął jednakże politerapię TIO+SAL. [REDAKTOWANE]

leczenie skojarzone TIO+SAL jest właściwszym komparatorem niż nierefundowana monoterapia GLY.

3. Wnioskodawca przy wyborze komparatorów pominął politerapię składającą się z rekomendowanego przez PTChP i GOLD połączenia leków: długodziałającego b2-agonisty z wziewnym glikokortykosteroidem oraz długodziałającym cholinolitykiem, a które znajdują się na liście leków refundowanych (np. SAL/FLU i TIO).

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) wnioskodawca nie odnalazł przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy.

Analitycy Agencji w wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowali przeglądy systematyczne – Ulrik 2014 oraz Rodrigo 2014. W przeglądzie Ulrik 2014 nie uwzględniono badań [REDAKTOWANE] oraz ENLIGHTEN (Dahl 2013). Badania te zostały natomiast uwzględnione w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę powyższe odstąpiono od przedstawiania wyników odnalezionej przeglądu. Analitycy AOTM nie uzyskali dostępu do pełnej wersji przeglądu Rodrigo 2014, w związku z czym nie został on uwzględniony w AWA.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna - ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase, Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz). Przeszukane zostały także strony internetowe m.in. NICE, INAHTA, CADTH. Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 09 stycznia 2014 roku. Zastosowano hasła dotyczące POChP oraz wnioskowanej technologii. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline, Embase i Cochrane Library zgodne z wyszukiwaniem wnioskodawcy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.05.2014 r. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania dla wnioskowanej technologii, które mogłyby być włączone przez wnioskodawcę.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których wskazane jest stosowanie podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela.	Populacja inna niż z POChP, czyli np. pacjenci z astmą, zaostrzeniem POChP; populacja pediatryczna	Brak
Interwencja	Lek złożony indakaterol/glikopironium w dawkach 110/50 µg w jednym inhalatorze. Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Ultibro Breezhaler.	Inna dawka lub droga podania niż w kryteriach włączenia; lek stosowany w leczeniu zaostrzeń	Komentarz pod tabelą
Komparatory	<u>Komparator główny:</u> <ul style="list-style-type: none"> tiotropium + formoterol (produkty jednoskładnikowe: TIO 18 µg /dobę oraz FOR dwa razy dziennie w dawce 12 µg) <u>Komparatory dodatkowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> salmeterol/flutikazon (produkt złożony w dawce 50/500 µg dwa razy dziennie); tiotropium w dawce 18 µg /dobę; indakaterol w dawce 150 µg/dobę; glikopironium w dawce 50 µg/dobę 	Brak grupy kontrolnej; brak adekwatnej grupy kontrolnej np. badania z grupą kontrolną placebo	Komentarz pod tabelą
Punkty końcowe	<u>1. Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> Ocena funkcji płuc (parametry spirometryczne): <ul style="list-style-type: none"> Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁); Natężona pojemność życiowa (FVC); Kontrola objawów choroby: <ul style="list-style-type: none"> Duszność (w tym ocena stopnia duszności, np. w skali TDI); Zużycie leków ratunkowych Jakość życia pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> Jakość życia związana z objawami POChP (skale swoiste, np. SGRQ); Redukcja ryzyka, ocena złożona: <ul style="list-style-type: none"> Zaostrzenia POChP (częstość, ciężkość); Dyscyplina terapeutyczna (compliance). <u>2. Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zgony (śmiertelność); Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia; Inne zdarzenia niepożądane (wszystkie raportowane w badaniach); Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT); Przerwanie udziału w badaniu; Przerwanie leczenia. 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	Brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania z randomizacją (RCT); Okres obserwacji: ≥12 tygodni 	Badania wtórne, badania bez randomizacji, badania przedkliniczne	Brak
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane Badania nieopublikowane, dla których sponsor udostępnił pełny raport (CSR) Publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim 	Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz	Brak

Uwagi analityków Agencji:

1. Wnioskodawca dołączył wyjaśnienie, że dawka wnioskowanego produktu leczniczego może być wyrażona w przeliczeniu na substancję czynną bądź też w odniesieniu do całego związku, tj. soli indakaterolu maleinianu oraz glikopironiowego bromku. „Zgodnie z punktem nr 2) CHPL: Każda kapsułka zawiera 143 mikrogramy indakaterolu maleinianu, co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu oraz 63 mikrogramy

glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium. Każda dostarczona dawka (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 110 mikrogramów indakaterolu maleinianu, co odpowiada 85 mikrogramom indakaterolu oraz 54 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 43 mikrogramom glikopironium”.

W związku z powyższym dawka określona we wniosku jest tożsama z dawką zawartą w kryteriach selekcji badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W dalszej części AWA będzie stosowane oznaczenie dawki 110/50 µg.

2. W ramach wskazanych wcześniej komparatorów dla IND/GLY wnioskodawca wskazał, iż: „komparatorem dla ocenianej interwencji wskazanym na etapie APD jest również formoterol, jednak w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono prób klinicznych, w których oceniano efektywność kliniczną IND/GLY w porównania z FOR”.

Wnioskodawca ostatecznie nie przeprowadza porównania z formoterolem, uzasadniając to następująco: „z uwagi na zróżnicowaną istotność poszczególnych komparatorów dla oceny wnioskowanego leku przyjęto, że w przypadku braku poszukiwanych badań head to head dla komparatora głównego (leczenie skojarzone tiotropium i formoterolem) na dalszym etapie zostanie przeprowadzone wyszukiwanie badań z randomizacją umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Porównania pośrednie nie będą natomiast przeprowadzane względem komparatorów dodatkowych”.

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 3 badania kliniczne z randomizacją (ILLUMINATE 2013, SHINE 2013, SPARK 2013), w których porównano efektywność kliniczną stosowania inhalacji produktem złożonym, zawierającym indakaterol i glikopironium (IND/GLY) w dawce 110/50 µg raz dziennie z:

- salamterolem/flutikazonem - inhalacja produktem złożonym zawierającym salmeterol i flutikazon w dawce 50/500 µg, dwa razy dziennie (SAL/FLU) – badanie ILLUMINATE;
- tiotropium w dawce 18 µg raz dziennie – badania SHINE, SPARK;
- glikopironium w dawce 50 µg raz dziennie – badania SHINE, SPARK;
- indakaterolem w dawce 150 µg raz dziennie – badanie SHINE.

Dodatkowo, do analizy głównej wnioskodawca włączył dwa zakończone ale nieopublikowane badania RCT:



Ponadto do analiz dodatkowych wnioskodawca zastosował następujące kryteria:

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - RCT - porównania ocenianej interwencji z placebo, ≥ 26 tyg. obserwacji;
 - pierwotne badania obserwacyjne (badania IV fazy);
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa.
- Analiza skuteczności praktycznej: pierwotne badania obserwacyjne (IV fazy);
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Badania, w których bezpośrednio porównano bezpieczeństwo indakaterolu podawanym w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę (IND/GLY) z placebo (PLC) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego :

- SHINE 2013 (Badanie dla krótkiego czasu obserwacji tj. 26 tyg. obserwacji)
- ENLIGHTEN 2013 (Badanie dla długiego czasu obserwacji tj. 52 tyg. obserwacji)

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe												
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>												
<p>SHINE (Bateman 2013)</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>	<p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe, międzynarodowe RCT, podwójnie zaślepione (IND/GLY vs IND, GLY, PLC). Grupa TIO odślepiona.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tygodni</p> <table border="1" data-bbox="392 1212 739 1364"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Włączeni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IND/GLY 110/50 µg</td> <td>475</td> </tr> <tr> <td>IND 150 µg</td> <td>477</td> </tr> <tr> <td>GLY 50 µg</td> <td>475</td> </tr> <tr> <td>TIO 18 µg</td> <td>483</td> </tr> <tr> <td>PLC</td> <td>234</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analizowana populacja: wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku.</p> <p>Przed wejściem do badania pacjenci przeszli 7-dniowy okres wash-out, w czasie którego</p>	Interwencja	Włączeni	IND/GLY 110/50 µg	475	IND 150 µg	477	GLY 50 µg	475	TIO 18 µg	483	PLC	234	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ≥ 40 r.ż., którzy podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu; ▪ Rozpoznanie POChP (zgodnie z GOLD 2008) w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II i III); ▪ Osoby palące obecnie lub byli palacze z wywiadem palenia przynajmniej 10 paczko-lat; ▪ FEV₁ po bronchodilatorze wynosi < 80% i ≥ 30% przewidywanej wartości należnej; ▪ Wskaźnik FEV₁/FVC po zastosowaniu bronchodilatatora podczas 2 wizyty wynosił <0,7; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość FEV₁ mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”); <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nasilenie duszności wg TDI; ▪ Jakość życia wg SGRQ; ▪ Zastosowanie leczenia doraźnego (rescue medication); ▪ Profil bezpieczeństwa
Interwencja	Włączeni														
IND/GLY 110/50 µg	475														
IND 150 µg	477														
GLY 50 µg	475														
TIO 18 µg	483														
PLC	234														

	<p>mieli odstawić długodziałające leki rozkurczające oskrzela. Dozwolone było otrzymywanie GKS, antagonistów receptora H1 oraz SSRI w stałych dawkach w czasie całego badania. Jako leczenie ratunkowe pacjenci mogli stosować wziewnie sa butamol/a buterol.</p> <p>Celem badania było wykazanie przewagi IND/GLY, IND lub GLY nad placebo (superiority); w przypadku porównania IND/GLY vs IND lub GLY celem było wykazanie przewagi (superiority); w przypadku porównania IND/GLY do TIO celem było wykazanie co najmniej porównywalnej skuteczności (non-inferiority)</p>	<p><u>Kryteria wyłączenia:</u> patrz analiza kliniczna wnioskodawcy</p>									
<p>SPARK (Wedzicha 2013)</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>	<p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe, międzynarodowe RCT, podwójnie zaślepienie (IND/GLY vs GLY). Grupa TIO odsłepiona.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 64 tygodnie</p> <table border="1" data-bbox="398 603 739 703"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Włączeni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IND/GLY 110/50 µg</td> <td>741</td> </tr> <tr> <td>GLY 50 µg</td> <td>741</td> </tr> <tr> <td>TIO 18 µg</td> <td>742</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analizowana populacja: wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku oraz dla których istniały dane niezbędne do analizy, z wykluczeniem ośrodków z poważnymi odchyleniami od GCP.</p> <p>Przed wejściem do badania pacjenci przeszli 7-dniowy okres wash-out, w czasie którego mieli odstawić długodziałające leki rozkurczające oskrzela. Dozwolone było otrzymywanie GKS, SABA, flutykazonu w stałych dawkach w czasie całego badania. Jako leczenie ratunkowe pacjenci mogli stosować wziewnie sa butamol/a buterol.</p> <p>Celem badania było wykazanie przewagi IND/TIO nad GLY (superiority).</p>	Interwencja	Włączeni	IND/GLY 110/50 µg	741	GLY 50 µg	741	TIO 18 µg	742	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ≥ 40 r.ż.; ▪ Rozpoznanie POChP w stopniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego (stopień III i IV); ▪ Pacjenci obecnie uzależnieni od palenia papierosów (aktualni palacze) lub byli palacze z historią palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat; ▪ Pacjenci, u których FEV₁ po bronchodilatorze wynosi $<50\%$ przewidywanej wartości normalnej; ▪ Wskaźnik FEV₁/FVC po zastosowaniu bronchodilatora na 2 wizycie (dzień 14) wynosi $< 70\%$; ▪ Wystąpienie co najmniej jednego epizodu zaostrzenia choroby w ciągu uprzednich 12 miesięcy. Zaostrzenie choroby wymagało zastosowania ogólnoustrojowej terapii glikokortykosteroidami i/lub antybiotykoterapii. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> patrz analiza kliniczna wnioskodawcy</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Częstość nasilenia zaostrzeń POChP (m.in. zaostrzenia choroby ogółem; liczba zaostrzeń choroby/na pacjenta) <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartość FEV₁ mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”); ▪ Klinicznie istotna poprawa jakości życia wg SGRQ; ▪ Profil bezpieczeństwa
Interwencja	Włączeni										
IND/GLY 110/50 µg	741										
GLY 50 µg	741										
TIO 18 µg	742										
<p>ILLUMINATE (Vogelmeier 2013)</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma AG</p>	<p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe, międzynarodowe RCT, podwójnie zaślepienie (IND/GLY vs SAL/FLU), podwójne maskowanie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tygodni</p> <table border="1" data-bbox="398 1145 739 1230"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Włączeni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IND/GLY 110/50 µg</td> <td>258</td> </tr> <tr> <td>SAL/FLU 50/500 µg</td> <td>264</td> </tr> </tbody> </table> <p>Celem badania było wykazanie przewagi (superiority) IND/GLY nad SAL/FLU.</p> <p>Badanie obejmowało 4 fazy: przedskryningowa faza wash-out pomiędzy 21 a 15 dniem przed randomizacją (wizyta 1 do wizyty 2), faza run in pomiędzy 14 a 1 dniem przed randomizacją (wizyta 2 do wizyty 3; randomizację przeprowadzono w trakcie wizyty 3), fazę podwójnie zaślepioną leczenia w 2 równoległych ramionach badania (wizyta 3: dzień 1 do wizyty 7: dzień 183).</p>	Interwencja	Włączeni	IND/GLY 110/50 µg	258	SAL/FLU 50/500 µg	264	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat; ▪ Pacjenci ze stabilną POChP, umiarkowaną do ciężkiej (stadium II lub III wg GOLD 2009); ▪ Aktywni lub byli palacze, z wywiadem ≥ 10 paczko-lat; ▪ Pacjenci z FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela $\geq 40\%$ i $< 80\%$ wartości należytnej oraz FEV₁/FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela $< 0,7$ na 14 dni przed randomizacją; ▪ Pacjenci objawowi, wg dzienniczek prowadzonych w fazie run-in, przy całkowitej liczbie punktów ≥ 1 przez ≥ 4 z ostatnich 7 dni; <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> patrz analiza kliniczna wnioskodawcy</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁ AUC_{0-12h} <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁ – wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”), wartość szczytowa, 5 i 30 min. po dawce; ▪ FVC – AUC_{0-12h}, wartość szczytowa, wartość mierzona przy niskim stężeniu leku („trough”); ▪ Nasilenie duszności w skali TDI; ▪ Jakość życia w skali SGRQ; ▪ Zmiana częstości stosowania leków ratunkowych – ogółem i w ciągu dnia; ▪ Objawy zgłaszane przez pacjenta (elektroniczny dzienniczek pacjenta); ▪ Profil bezpieczeństwa 		
Interwencja	Włączeni										
IND/GLY 110/50 µg	258										
SAL/FLU 50/500 µg	264										

<p>ENLIGHTEN (Dahl 2013)</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma AG</p>	<p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie RCT w schemacie grup równoległych, podwójne zaślepienie (IND/GLY vs PLC)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie</p> <table border="1" data-bbox="392 383 795 470"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Włączeni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IND /GLY 110/50 µg</td> <td>225</td> </tr> <tr> <td>PLC</td> <td>113</td> </tr> </tbody> </table> <p>Głównym celem badania była ogólna ocena bezpieczeństwa IND/GLY. Testy statystyczne ukierunkowane były na wykazanie przewagi jednej z interwencji w ocenie kluczowych parametrów bezpieczeństwa w tej klasie leków (QTc, ciśnienie krwi, tętno, poziom potasu i glukozy w osoczu). Nie przeprowadzono testów hipotez statystycznych dla zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W czasie badania dozwolone było stosowanie ratunkowo salbutamolu. W przypadku, gdy przez rozpoczęciem badania pacjenci przyjmowali połączenie kortykosteroidów wziewnych i β2-mimetyków przełączano ich na monoterapię kortykosteroidami wziewnymi. Pacjenci, stosujący monoterapię kortykosteroidami wziewnymi przed rozpoczęciem badania mogli ją kontynuować.</p> <p>W czasie badania nie wolno było stosować innych leków rozszerzających oskrzela: LABA lub LAMA oraz teofiliny.</p>	Interwencja	Włączeni	IND /GLY 110/50 µg	225	PLC	113	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ≥ 40 r.ż., którzy podpisali zgodę na udział w badaniu ▪ Mężczyźni oraz kobiety; ▪ Rozpoznanie POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (stopień II i III wg GOLD 2008); ▪ Pacjenci obecnie uzależnieni od palenia papierosów (aktualni palacze) lub byli palacze z historią palenia tytoniu ≥ 10 paczko-lat*; ▪ Wskaźnik FEV1 na poziomie < 80% i ≥ 30% przewidywanej wartości należnej; wskaźnik FEV1/FVC po zastosowaniu bronchodilatora na 2 wizycie (dzień 14) wynosi < 70%; ▪ Pacjenci, którzy w prowadzonych przez siebie elektronicznych dzienniczkach uzyskali 1 punkt w całkowitej ocenie dziennych objawów choroby pomiędzy wizytą 2, a 3 (dzień -14 – dzień 1) lub co najmniej 4 punkty na 7 dni przed wizytą 3. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> patrz analiza kliniczna wnioskodawcy</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Profil bezpieczeństwa <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁ „trough”- wartość mierzona przy niskim stężeniu leku, przed dawką. ▪ Parametry życiowe oraz wyniki laboratoryjne (nieprawidłowości w EKG, częstość rytmu serca, ciśnienie krwi, stężenie glukozy, kreatyniny, potasu i inne).
Interwencja	Włączeni								
IND /GLY 110/50 µg	225								
PLC	113								
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>						

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania włączone do analizy głównej oraz poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy, były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją. Prawie wszystkie badania zostały opisane jako próby podwójnie zaślepienie. Należy jednak zauważyć, iż w badaniach SHINE oraz SPARK ramiona TIO były odślepienie, zaś zaślepienie dotyczyło ramion pozostałych.

Dla każdego z badań podano także liczbę osób utraconych z badania, z uwzględnieniem przyczyn tej utraty.

Hipotezą badawczą w badaniach było:

- wykazanie przewagi (superiority) aktywnego leczenia nad komparatorem:
 - SHINE (IND/GLY nad GLY oraz IND/GLY nad IND; a także IND/GLY, IND lub GLY nad PLC)
 - SPARK (IND/GLY nad GLY oraz IND/GLY nad TIO)
 - ILLUMINATE (IND/GLY nad SAL/FLU)
- wykazanie, że testowana interwencja jest nie mniej skuteczna (non-inferiority) od komparatora:
 - SHINE (IND/GLY vs TIO)

Jako ograniczenia przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca zwraca uwagę na następujące:

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „W publikacji Bateman 2013 (SHINE) nie zaprezentowano wyników w postaci średnich dla grup z miarą rozrzutu lub różnicy z miarą rozrzutu dla poszukiwanego porównania IND/GLY vs TIO (najczęściej podawano tylko informację o istotności statystycznej a dla wybranych punktów końcowych – punktowy estymator różnicy). Wspomniane różnice dla większości punktów końcowych były dostępne w źródle dodatkowym – [9]. W przypadku braku poszukiwanych różnic także w źródłach dodatkowych, na potrzeby niniejszej analizy różnice IND/GLY vs TIO obliczano na podstawie podanych różnic IND/GLY vs placebo i TIO vs placebo, za pomocą formuł zawartych w arkuszu kalkulacyjnym. Ze względu na korzystanie z liczb podanych w zaokrągleniach uzyskane w ten sposób punktowe estymatory różnic mogą wykazywać nieznaczne rozbieżności z wynikami podawanymi w publikacji; każdorazowo weryfikowano, czy uzyskane 95% przedziały ufności wokół różnic są zgodne z wnioskami autorów z obliczeń własnych w zakresie istotności statystycznej – nie odnotowano jakichkolwiek rozbieżności w tym zakresie.”
- „W badaniu SHINE wszystkie średnie dla grup i średnie różnice obliczono w modelu efektów stałych, z uwzględnieniem wyjściowego poziomu FEV_1 oraz poziomu FEV_1 przed i po inhalacji salbutamolu i ipratropium jako kowariantów – jako LSM (least square means) a nie jako średnie arytmetyczne. Zastosowanie takiej metodyki umożliwia zrównoważenie wpływów wyników poszczególnych ośrodków na wartość średniej.”

- [Redacted]
- „Wyniki dla grup i różnice w tabelach analizy podawano w zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku, niemniej należy mieć na uwadze, że w przypadku dostępności dokładniejszych danych, w obliczeniach własnych (w tym w metaanalizach) używano liczb o największej dostępnej dokładności.”

Uwagi analityków Agencji:

1. Przy ocenie klinicznie istotnej poprawy jakości życia wg SGRQ w badaniu SPARK, wnioskodawca w AK wskazuje na brak potrzebnych danych do przeprowadzenia obliczeń. Dodaje też, że nie odczytywano „danych z wykresu, gdyż błąd odczytu byłby zbyt duży i otrzymane wyniki byłyby niewiarygodne”.
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych i okresów obserwacji. Wyniki dla pozostałych znajdują się w analizach wnioskodawcy. Zakres przedstawionych w AWA wyników obejmuje: parametry czynności płuc FEV₁ („trough” FEV₁), FVC (trough FVC), zmniejszenie nasilenia duszności (wg TDI), ocenę jakość życia (SGRQ), ocenę częstości zaostrzeń choroby oraz stosowania leczenia ratunkowego.

Charakterystyka wybranych punktów końcowych:

- FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa mierząca funkcje płuc (mierzona w litrach / mililitrach, za klinicznie istotną przyjmuje się różnicę >100 mL);
- trough FEV₁ – wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką)
- FVC – natężona pojemność życiowa
- trough FVC – wartość mierzona przy niskim stężeniu leku (przed dawką)
- SGRQ – kwestionariusz St George's Respiratory Questionnaire mierzący jakość życia (skala 0–100, mniejsza wartość odpowiada lepszej jakości życia; za klinicznie istotną przyjmuje się różnicę ≥4 pkt);
- TDI – skala Transition Dyspnea Index mierząca nasilenie duszności (ocena w 3 kategoriach: pogorszenie sprawności, rodzaj czynności oraz intensywność wysiłku; kategorie oceniane w skali od –3 [znaczące pogorszenie] do +3 pkt [znacząca poprawa]; za klinicznie istotną uznaje się zmianę o ≥1 pkt).

- FEV₁

Tabela 12. FEV₁ trough [litry]

Badanie	Okres obserwacji [tyg]	IND/GLY versus	Populacja (wg GOLD)	MD (95% CI)	
				Różnice wyników końcowych	Różnice zmian względem wartości początkowych
FEV₁ trough					
ILLUMINATE	26	SAL/FLU		0,103 (0,065; 0,141)	-
SPARK	64			III-IV	0,06 (0,03; 0,08)
SHINE	26	IND	II-III	0,07 (0,05; 0,10)	-
	26	GLY		0,09 (0,06; 0,11)	-
SPARK	64		III-IV	0,07 (0,05; 0,10)	-

*wynik dla metaanalizy w postaci WMD (weighted mean difference)



- Poprawa FEV₁ >100 ml

Tabela 13. Poprawa FEV₁ trough >100 ml

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	IND/GLY versus	Populacja (wg GOLD)	RR (95% CI)	NNT(95% CI)
Poprawa FEV₁ trough >100 ml					
SHINE	26	TIO	II-III	1,38 (1,23; 1,55)	6 (5; 9)
		IND		1,39 (1,24; 1,57)	6 (5; 9)
		GLY		1,49 (1,32; 1,69)	5 (4; 7)

Wyniki badania SHINE wskazują, że oszacowane odsetki pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa FEV₁ >100 ml, po 26 tygodniach terapii IND/GLY były wyższe, niż po leczeniu monokomponentami TIO, IND i GLY. Oszacowane wartości wyniosły odpowiednio 64,3% w grupie IND/GLY, 46,6% w grupie TIO, 46,2% dla IND oraz 43,2% w grupie przyjmującej GLY.

- FVC

Tabela 14. FVC [litry]

Badanie	Okres obserwacji [tyg]	IND/GLY versus	Populacja (wg GOLD)	MD (95% CI)	
				Różnice wyników końcowych	Różnice zmian względem wartości początkowych
FVC trough					
ILLUMINATE	26	SAL/FLU		0,196 (0,131; 0,261)	-
SHINE	26			b.d. (b.d.); p<0,001*	-

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	IND/GLY versus	Populacja (wg GOLD)	MD (95% CI)	
				Różnice wyników końcowych	Różnice zmian względem wartości początkowych
SPARK	64		III-IV	0,08 (0,03; 0,13)	-
SHINE	26	IND	II-III	b.d. (b.d.); p<0,001*	-
		GLY		b.d. (b.d.); p<0,001*	-
SPARK	64	GLY	III-IV	0,11 (0,06; 0,15)	-

* w doniesieniach z badania SHINE opis wyników był niekompletny - podano jedynie informacje o istotności statystycznej różnic.

[Redacted text]

[Redacted text]

- SGRQ

Tabela 15. Jakość życia wg SGRQ

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	IND/GLY versus	Populacja (wg GOLD)	MD (95% CI)	
				Różnice wyników końcowych	Różnice zmian względem wartości początkowych
SGQR [pkt]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ILLUMINATE	26	SAL/FLU		-1,24 (-3,33; 0,85)	-0,52 (b.d.); b.d.*
[Redacted]	[Redacted]	TIO	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SHINE	26			-2,13 (-3,72; -0,54)	-2,48 (-5,56; 0,60)
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
SPARK	64		III-IV	-2,69 (-4,17; -1,21)	-
SHINE	26	IND	II-III	-1,09 (-2,68; 0,50)	-1,10 (-4,14; 1,94)
SHINE	26	GLY		-1,18 (-2,78; 0,42)	-0,21 (-3,33; 2,91)
SPARK	64			III-IV	-2,07 (-3,57; -0,58)

* w doniesieniach z badania ILLUMINATE opis wyników był niekompletny.

[Redacted text]

Wyniki badania ILLUMINATE wskazują, że w obu leczonych grupach odnotowano poprawę jakości życia względem wartości wyjściowej (tj. spadek liczby punktów w SGRQ), jednak obliczone różnice średnich zmian nie były istotne statystycznie.

W badaniu SHINE wszystkie różnice końcowych wyników w skali oceny jakości życia SGRQ były korzystne dla IND/GLY względem monokomponentów, ale jedynie różnice względem GLY w 12 tyg. leczenia oraz względem TIO w 12 oraz 26 tygodniu uzyskały znamienność statystyczną (wyniki dostępne w AK wnioskodawcy). Wszystkie różnice początkowych wartości były korzystne dla IND/GLY względem monokomponentów TIO, IND oraz GLY, ale żadna różnica nie spełniła kryterium istotności statystycznej.

[Redacted text]

Wyniki badania SPARK (IND/GLY vs TIO, GLY) wskazują, że oceniana terapia (dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji) w istotny sposób poprawia jakość życia pacjentów.

Tabela 16. Wystąpienie istotnej klinicznie poprawy jakości życia wg SGRQ

Badanie	IND/GLY versus	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja (wg GOLD)	Zmienne dichotomiczne		
				RR (95% CI)	NNT (95% CI)	
Poprawa o ≥ 4 punkty SGRQ						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
ILLUMINATE	SAL/FLU	26		1,13 (0,94;1,36)	-	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
SHINE		26		1,13 (1,01; 1,26)	14 (8; 120)	
[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
SPARK		52		bd.^	-	
		64	III-IV	bd.^	-	
SHINE	IND	26	II-III	1,01 (0,92;1,12)	-	
		26		1,05 (0,95;1,17)	-	
SPARK	GLY	52	III-IV	bd.^	-	
				64	bd.^	-

^ brak danych do wyznaczenia RR; wskazane przez autorów badania ilorazy szans wynoszą odpowiednio: IND/GLY vs TIO 52 tyg. OR= 1,48 (1,16; 1,89), 64 tyg. OR= 1,29 (1,00; 1,66); IND/GLY vs GLY 52 tyg. OR= 1,62 (1,27; 2,08), 64 tyg. OR= 1,28 (0,99; 1,66)

W badaniu ILLUMINATE oszacowany wskaźnik RR wynosił 1,13 (95%CI: 0,94; 1,36), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wg SGRQ w grupie IND/GLY było 1,13 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie TIO+FOR). Odnotowane różnice nie były jednak istotne statystycznie.

W badaniu SHINE. leczenia było istotnie większe w grupie IND/GLY, w porównaniu z grupą TIO. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła istotna poprawa jakości życia (≥ 4 punkty) w skali SGRQ po 26 tyg wynosił odpowiednio: w grupie IND/GLY 63,7% a w grupie TIO: 56,4%, RR = 1,13 (95%CI: 1,01; 1,26). W przypadku porównań z pozostałymi komparatorami (IND/GLY vs IND, GLY) nie wykazano znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

- TDI

Tabela 17. Zmniejszenie nasilenia duszności (TDI)

Badanie	IND/GLY versus	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja (wg GOLD)	MD [różnice wyników końcowych] (95% CI)

TDI [pkt]				
ILLUMINATE	SAL/FLU			0,76 (0,26; 1,26)
SHINE	TIO			0,51 (0,14; 0,88)
	IND			0,26 (-0,11; 0,63)
	GLY			0,21 (-0,17; 0,58)

Wyniki badania ILLUMINATE wskazują, że zastosowanie IND/GLY związane było ze istotną statystycznie większą poprawą objawową w zakresie odczuwanej przez pacjenta duszności, niż w przypadku stosowania SAL/FLU.

W badaniu SHINE istotnie większą poprawę w zakresie omawianego punktu końcowego obserwowano u pacjentów leczonych IND/GLY w porównaniu z pacjentami przyjmującymi TIO.

Tabela 18. Wystąpienie istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia duszności wg wskaźnika TDI.

Badanie	IND/GLY versus	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja (wg GOLD)	Zmienne dichotomiczne	
				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Poprawa ≥ 1 punktu TDI					
ILLUMINATE	SAL/FLU			1,19 (1,02; 1,38)	10 (6; 71)
SHINE	TIO			1,15 (1,04; 1,27)	12 (7; 39)
	IND			1,06 (0,96; 1,16)	-
	GLY			1,07 (0,97; 1,18)	-

Wyniki badania ILLUMINATE wskazują, że u pacjentów leczonych IND/GLY prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy (≥ 1 pkt w skali TDI) leczenia było istotnie wyższe, niż u leczonych SAL/FLU. Oszacowany dla ocenianego punktu końcowego wskaźnik RR, leczenia wyniósł 1,19 (95% CI: 1,02; 1,38).

W badaniu SHINE wykazano, że u pacjentów leczonych przez IND/GLY prawdopodobieństwo uzyskania istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia duszności było statystycznie istotnie większe, niż u pacjentów leczonych TIO, RR = 1,15 (95% CI: 1,04; 1,27). Różnice między interwencjami IND/GLY vs IND oraz IND/GLY vs GLY nie uzyskały istotności statystycznej.

- Zaostżenia POChP

Tabela 19. Zaostżenia POChP

Badanie	IND/GLY versus	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja (wg GOLD)	MD [różnice wyników końcowych] (95% CI)
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostżeń przypadających na pacjenta				
SPARK	TIO	64	III-IV	-0,11 (-0,26; 0,04)
	GLY			-0,11 (-0,25; 0,03)

Liczba zaostrzeń ogółem przypadających na pacjenta				
SPARK	TIO	64	III-IV	-0,51 (-0,94; -0,08)
	GLY			-0,49 (-0,91; -0,07)
Liczba ciężkich zaostrzeń przypadających na pacjenta				
SPARK	TIO	64	III-IV	0,03 (-0,02; 0,08)
	GLY			-0,02 (-0,07; 0,03)
Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania systemowych GKS i antybiotyków w przeliczeniu na 1 pacjenta				
SPARK	TIO	64	III-IV	-0,08 (-0,18; -0,02)
	GLY			-0,11 (-0,21; -0,01)

W badaniu SPARK średnie liczby zaostrzeń w przeliczeniu na 1 pacjenta w grupach IND/GLY, TIO i GLY były zbliżone w zakresie oceny zaostrzeń umiarkowanych lub ciężkich oraz zaostrzeń ciężkich. W ocenie tych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Wyniki dotyczące liczby ciężkich zaostrzeń przypadających na jednego pacjenta nie wykazały istotności statystycznej. Średnie liczby zaostrzeń ogółem w przeliczeniu na 1 pacjenta były mniejsze w grupie IND/GLY w porównaniu do grup TIO i GLY. Ocena liczby zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich) wymagających zastosowania leczenia za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i antybiotyków w przeliczeniu na 1 pacjenta wykazała, że ich liczba była mniejsza w grupie IND/GLY w porównaniu do grupy TIO i GLY. Otrzymane wyniki wykazują tu znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 20. Odsetek pacjentów z zaostrzeniami POChP

Badanie	IND/GLY versus	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja (wg GOLD)	RR (95%CI)	NNT (95%CI)
≥1 ciężkie lub umiarkowane zaostrzenie POChP					
SHINE	IND	26	II-III	1,01 (0,77; 1,33)	-
SPARK		64	III-IV	1,05 (0,96; 1,15)	-
SHINE	GLY	26	II-III	0,83 (0,64; 1,07)	-
SPARK		64	III-IV	1,00 (0,91; 1,09)	-
≥ 1 ciężkie zaostrzenie POChP					
SHINE	IND	26	II-III	2,03 (0,70; 5,88)	-
SHINE		26	II-III	0,84 (0,37; 1,92)	-
SHINE	GLY	26	II-III	1,11 (0,45; 2,70)	-
≥ 4 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia POChP					
SPARK	IND	64	III-IV	0,61 (0,43; 0,87)	26 (15; 91)

SPARK	GLY	64	III-IV	0,69 (0,47; 0,99)	36 (18; 1130)
-------	-----	----	--------	-------------------	---------------

wyniki badania SPARK wskazują na niższą częstość wystąpienia ≥ 4 zaostrzeń choroby przypadających na pacjenta w grupie ocenianej interwencji IND/GLY(6,0%) w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej TIO (9,9%) oraz GLY (8,8%). Oszacowany wskaźnik RR dla omawianego punktu końcowego wynosi dla IND/GLY vs TIO 0,61 (95% CI: 0,43; 0,87) oraz dla IND/GLY vs GLY 0,61 (95% CI: 0,43; 0,87) i wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 21. Stosowanie leków ratunkowych

Badanie	IND/GLY versus	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja (wg GOLD)	MD (95% CI)	
				Różnice wyników końcowych	Różnice zmian względem wartości początkowych
Stosowanie leczenia doraźnego: liczba wziewów/dobę (ogółem)					
ILLUMINATE	SAL/FLU	26		-	-0,39 (-0,71; -0,06)
SHINE		26		-	-0,54(-0,81; -0,27)
	IND	26		-	-0,30 (-0,57; -0,03)
	GLY	26		-	-0,66 (-0,93; -0,39)

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla 24-26 oraz 52-64 tygodni wykazała, iż IND podawany w jednym inhalatorze z GLY cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do aktywnych komparatorów, za wyjątkiem istotnie większej częstości nieprawidłowości w zakresie:

- EKG tj. zwiększenia odstępu QTc o 30-60 ms (IND/GLY vs TIO, GLY)

Tabela 22. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w EKG

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja (wg GOLD)	Zwiększenie odstępu QTc	IND/GLY		Komparator	
				n (%)	N	n (%)	N
IND/GLY vs TIO+FOR							
IND/GLY vs TIO							
SHINE	26	II-III	> 60ms	1 (0,2)	455	2 (0,4)	458
			30-60ms	43 (9,5)	455	26 (5,7)	458
IND/GLY vs IND							
SHINE	26	II-III	> 60ms	1 (0,2)	455	0 (0,0)	458

			30-60ms	43 (9,5)	455	43 (9,4)	458
IND/GLY vs GLY							
SHINE	26	II-III	> 60ms	1 (0,2)	455	2 (0,4)	458
			30-60ms	43 (9,5)	455	23 (5,2)	458

Tabela 23. Liczba i odsetek pacjentów ze stężeniem glukozy we krwi >180 mg/dL

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja (wg GOLD)	IND/GLY		Komparator	
			n (%)	N	n (%)	N
IND/GLY vs TIO+FOR						
IND/GLY vs TIO						

Tabela 24. Liczba i odsetek zgonów pacjentów

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja (wg GOLD)	IND/GLY		Komparator	
			n (%)	N	n (%)	N
IND/GLY vs TIO+FOR						
IND/GLY vs SAL/FLU						
ILLUMINATE	26	II-III	0 (0,0)	258	1 (0,4)	264
IND/GLY vs TIO						
SHINE	26		1 (0,2)	474	3 (0,6)	480
SPARK	64	III-IV	23 (3,2)	729	25 (3,4)	737
IND/GLY vs IND						
SHINE	26	II-III	1 (0,2)	474	2 (0,4)	476
IND/GLY vs GLY						
SHINE	26	II-III	1 (0,2)	474	1 (0,2)	473
SPARK	64	III-IV	23 (3,2)	729	22 (3,0)	740

Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	Okres	Ciężkie zdarzenia	Populacja	IND/GLY	Komparator
---------	-------	-------------------	-----------	---------	------------

	obserwacji [tyg.]	niepożądane	(wg GOLD)	n (%)	N	n (%)	N
IND/GLY vs TIO+FOR							
IND/GLY vs SAL/FLU							
ILLUMINATE	26	Ogółem	II-III	13 (5,0)	258	14 (5,3)	264
IND/GLY vs TIO							
SHINE	26	Ogółem		22 (4,6)	474	19 (4,0)	480
		Ciężkie CCV		0 (0,0)	474	4 (0,8)	480
SPARK	64	Ogółem	III-IV	167 (23)	729	165 (22)	737
		Ciężkie CCV		27 (3,7)	729	26 (3,5)	737
IND/GLY vs IND							
SHINE	26	Ogółem	II-III	22 (4,6)	474	26 (5,5)	476
		Ciężkie CCV		0 (0,0)	474	6 (1,3)	476
IND/GLY vs GLY							
SHINE	26	Ogółem	II-III	22 (4,6)	474	29 (6,1)	476
		Ciężkie CCV		0 (0,0)	474	7 (1,5)	476
SPARK	64	Ogółem	III-IV	167 (23)	729	179 (24)	740
		Ciężkie CCV		27 (3,7)	729	25 (3,4)	740

ciężkich zdarzeń niepożądanych

Wyniki badania ILLUMINATE wskazują na zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (5,0% vs 5,3%) w obu porównywanych grupach. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należały infekcje, zaburzenia w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia.

Wyniki badania SHINE wskazują, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, a także występowanie sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (CCV) była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych (IND/GLY vs TIO). Wyniki porównań IND/GLY vs IND, GLY również wskazują na zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w ocenianych grupach (IND/GLY 4,6% vs IND 5,5%; GLY 6,1%).

W badaniu SPARK w porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (IND/GLY 23% vs TIO 22%; GLY 24%) oraz zbliżoną częstość występowania ciężkich CCV (IND/GLY 3,7% vs TIO 3,5%; GLY 3,4%).

Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja (wg GOLD)	Przerwanie udziału w badaniu	IND/GLY		Komparator	
				n (%)	N	n (%)	N

IND/GLY vs TIO+FOR							
IND/GLY vs SAL/FLU							
ILLUMINATE	26	II-III	Ogółem	44 (17,0)	259	47 (17,8)	264
			Z powodu AEs	22 (8,5)	259	26 (9,8)	264
			Niezadawalający wyn k leczenia	0 (0,0)	259	1 (0,4)	264
IND/GLY vs TIO							
SHINE	26	II-III	Ogółem	38 (8,0)	475	42 (8,7)	483
			Z powodu AEs	5 (1,1)	475	10 (2,1)	483
			Niezadawalający wyn k leczenia	2 (0,4)	475	5 (1,0)	483
SPARK	64	III-IV	Ogółem	171 (23,1)	741	183 (24,7)	742
			Z powodu AEs	59 (8,0)	741	47 (6,3)	742
			Niezadawalający wyn k leczenia	18 (2,4)	741	38 (5,12)	742
IND/GLY vs IND							
SHINE	26	II-III	Ogółem	38 (8,0)	475	56 (11,7)	477
			Z powodu AEs	5 (1,1)	475	23 (4,8)	477
			Niezadawalający wyn k leczenia	2 (0,4)	475	8 (1,7)	477
IND/GLY vs GLY							
SHINE	26	II-III	Ogółem	38 (8,0)	475	53 (11,2)	475
			Z powodu AEs	5 (1,1)	475	13 (2,7)	475
			Niezadawalający wyn k leczenia	2 (0,4)	475	2 (0,4)	475
SPARK	64	III-IV	Ogółem	171 (23,1)	741	203 (27,4)	741
			Z powodu AEs	59 (8,0)	741	67 (9,0)	741
			Niezadawalający wyn k leczenia	18 (2,4)	741	32 (4,3)	741

Wyniki pozostałych badań wskazują, że częstość przerwania udziału w badaniu (ogółem; z powodu AEs; z powodu niezadawalającego wyniku w leczeniu) była nieznacznie niższa w grupie ocenianej interwencji, w porównaniu do grup kontrolnych.

Tabela 27. Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja (wg GOLD)	Przerwania leczenia z powodu	IND/GLY		Komparator	
				n (%)	N	n (%)	N
IND/GLY vs TIO+FOR							
IND/GLY vs SAL/FLU							
ILLUMINATE	26	II-III	AEs ogółem	22 (8,5)	258	27 (10,2)	264
			Z powodu SAEs	5 (1,9)	258	9 (3,4)	264
IND/GLY vs TIO							
SHINE	26	II-III	AEs ogółem	6 (1,3)	474	10 (2,1)	480
			Z powodu SAEs	3 (0,6)	474	5 (1,0)	480
SPARK	64	III-IV	AEs ogółem	79 (10,8)	729	67 (9,1)	734
			Z powodu SAEs	61 (8,4)	729	50 (6,8)	740
IND/GLY vs IND							
SHINE	26	II-III	AEs ogółem	6 (1,3)	474	24 (5,0)	476
			Z powodu SAEs	3 (0,6)	474	11 (2,3)	476
IND/GLY vs GLY							
SHINE	26	II-III	AEs ogółem	6 (1,3)	474	14 (3,0)	473
			Z powodu SAEs	3 (0,6)	474	6 (1,3)	473
SPARK	64	III-IV	AEs ogółem	79 (10,8)	729	86 (11,6)	740
			Z powodu SAEs	61 (8,4)	729	57 (7,7)	740

Wyniki pozostałych badań wskazują, że częstość przerwania leczenia (z powodu AEs ogółem oraz z powodu SAEs) była nieznacznie niższa w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grup kontrolnych.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł analiz oceniających opłacalność stosowania IND/GLY w rozpatrywanym wskazaniu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności stosowania produktu leczniczego Ultibro Breezhaler (produkt złożony: indakaterol/glikopironium w dawce 85µg/43µg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 30 kapsułek + inhalator) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

- TIO+FOR (podawane oddzielnie w dawkach TIO 18 µg raz dziennie + FOR 12 µg dwa razy dziennie),
- SAL/FLU (w dawce 50 µg / 500 µg dwa razy dziennie),
- TIO (18 µg raz dziennie),
- GLY (50 µg raz dziennie),
- IND (150 µg raz dziennie)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

[Redacted]

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Koszty

[Redacted]

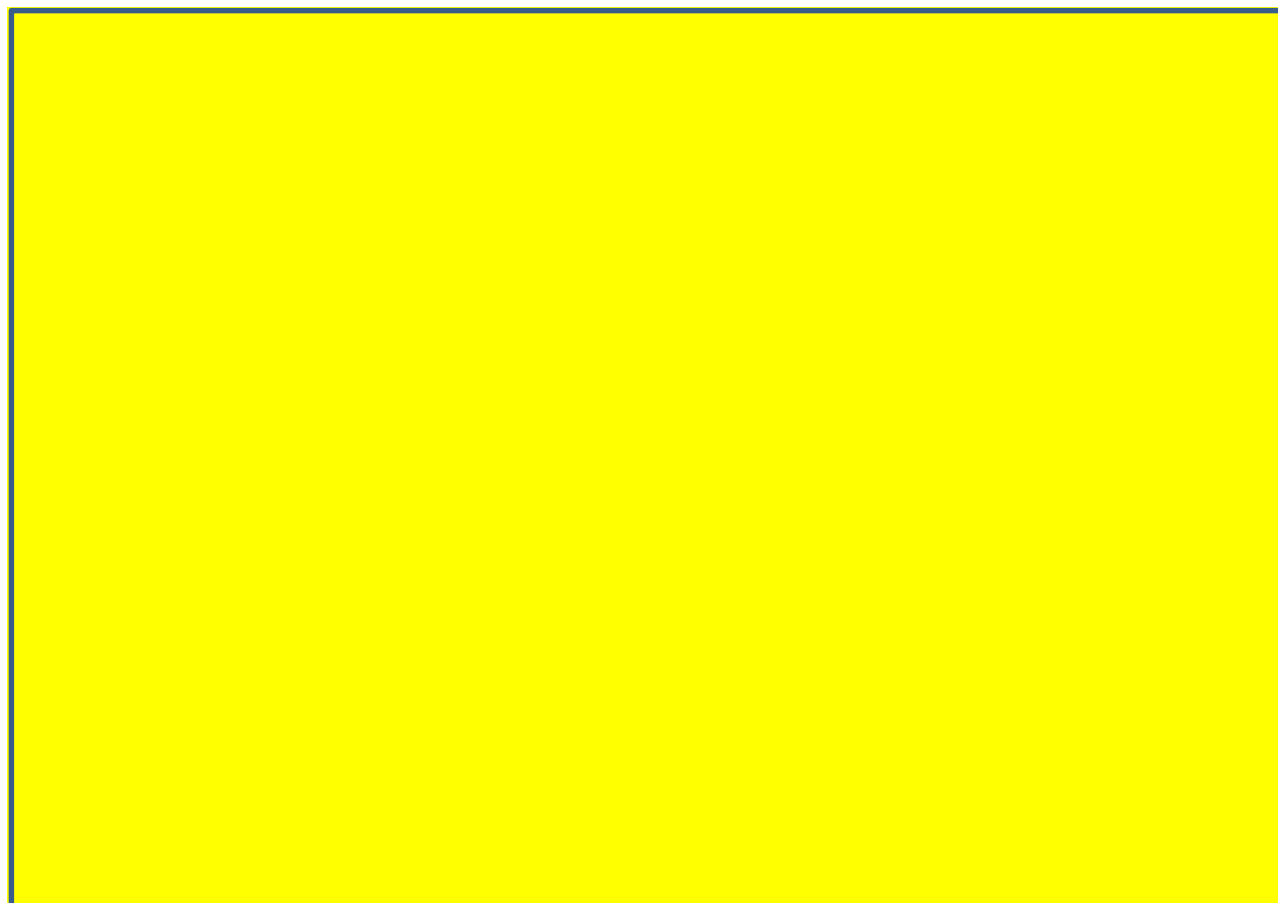
Model

W celu oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania produktu leczniczego Ultibro Breezhaler stosowanego w populacji chorych na POChP w Polsce, posłużono się modelem skonstruowanym w programie TreeAge Pro 2012.



Schemat modelu został przedstawiony na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Schemat modelu (pojedyncze ramię modelu)



Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

- Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Tabela 28. Rozkład stopnia ciężkości POChP

IND/GLY versus	Badanie	Stopień ciężkości (%)			
		GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
SAL/FLU	ILLUMINATE	0,00	80,27	19,73	0,00
TIO	SPARK	0,00	0,00	79,11	20,89
	SHINE	0,00	63,84	36,16	0,00
GLY	SPARK	0,00	0,07	79,16	20,78
	SHINE	0,00	64,66	35,34	0,00
IND	SHINE	0,00	63,89	36,11	0,00

Tabela 29. Średnia wieku oraz rozkład płci

IND/GLY versus	Badanie	Średni wiek [lata]	Odsetek mężczyzn [%]
SAL/FLU	ILLUMINATE	63	71
TIO	SPARK	63	76
	SHINE	64	76
GLY	SPARK	63	75
	SHINE	64	77
IND	SHINE	64	75

- Parametry skuteczności

Tabela 30. Parametry użyteczności i śmiertelności

Parametr	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Prawdopodobieństwo zgonu	0,003	0,003	0,006	0,024
Użyteczności stanu zdrowia	0,8971	0,7551	0,7481	0,5493

Tabela 31. Poprawa czynności płuc (pierwszy cykl modelu)

Badanie	Interwencja	Różnica zmian wartości FEV1 [L]
ILLUMINATE	IND/GLY vs SAL/FLU	0,103
SPARK	IND/GLY vs TIO	0,06
	IND/GLY vs GLY	0,07
SHINE	IND/GLY vs TIO	0,08
	IND/GLY vs GLY	0,09
	IND/GLY vs IND	0,07

Tabela 32. Prawdopodobieństwo zaostrzeń

Badanie	Populacja (wg GOLD)	Porównanie	Prawdopodobieństwo zaostrzeń na cykl	
			ogółem*	ciężkich
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■
ILLUMINATE		IND/GLY vs SAL/FLU		
SHINE		IND/GLY vs IND		
SPARK	III-IV	IND/GLY vs TIO	0,21	0,02
		IND/GLY vs GLY		

* umiarkowane i ciężkie łącznie

- Parametry kosztowe:

Tabela 33. Parametry kosztowe [zł]

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Koszty leków/cykl		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kluczowe założenia modelu

Poniżej przedstawiono założenia na których opierał się przedłożony przez wnioskodawcę model:

[REDACTED]

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „W praktyce stopnie zaawansowania POChP są ustalane, poza uwzględnieniem kryteriów spirometrycznych, również na podstawie objawów podmiotowych, które nie są ściśle skorelowane z wartością FEV1. Dlatego też rozkład pacjentów w poszczególnych stopniach ciężkości POChP może różnić się w rzeczywistości od tego skalkulowanego (na potrzeby modelowania przebiegu choroby) na podstawie danych z badań klinicznych.”
- „Z uwagi na brak danych z poziomu pacjenta prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stadiami zaawansowania choroby w porównywanych grupach wyznaczono na podstawie wartości FEV1 aktualnej oraz wartości FEV1 należnej. W analizie wrażliwości testowano zarówno alternatywne wartości dla skuteczności preparatu Ultibro Breezhaler jak również różnicę średnich zmian w skuteczności komparatora w stosunku do ocenianej interwencji (wykorzystano górne i dolne granice przedziałów ufności – 95 % CI).”

- „Z uwagi na fakt, iż przyjęty horyzont czasowy wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, z których zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, konieczna była ekstrapolacja wyników badań. Ograniczeniem niniejszej analizy może być brak odpowiednich danych dla wieloletniego horyzontu czasowego, dotyczących skuteczności terapii. Ponadto brak danych długoterminowych dotyczących zmiany skuteczności mierzonej parametrem FEV1 dla pacjentów leczonych w każdym z rozważanych schematów terapeutycznych pociągnął za sobą konieczność poczynienia pewnych obarczonych niepewnością założeń, stąd możliwe jest przeszacowanie bądź niedoszacowanie efektu łącznego dla porównywanych opcji leczenia.”
- „W modelu nie rozważano bezpośrednio ryzyka zgonu z powodu wystąpienia epizodu zaostření, uzależniając śmiertelność z powodu POChP od stopnia zaawansowania choroby. Jednakże biorąc pod uwagę częstsze występowanie ciężkich zaostření oraz większą śmiertelność w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, można uznać, że ryzyko zgonu w przypadku ciężkich zaostření jest uwzględnione w modelu.”
- „Z uwagi na brak odpowiednich danych w badaniach włączonych do analizy klinicznej przyjęto, że częstość zaostření jest jednakowa w każdym stopniu ciężkości.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	NIE	Wnioskodawca nie określił szczegółowych charakterystyk populacji pacjentów z POChP w Polsce. Powoduje to niejednorodne podejście wnioskodawcy w zakresie przedstawianych wyników analizy (patrz komentarz pod tabelą).
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	Komparatorami dla IND/GLY w AE są: TIO+FOR, SAL/FLU, TIO, GLY, IND. W opinii analityków Agencji w/w komparatory są właściwe dla wnioskowanej technologii, jednakże nie wyczerpują możliwego (i prawdopodobnego) do zastosowania we wnioskowanej populacji zakresu technologii alternatywnych. Pełna dyskusja dotycząca wyboru komparatorów do analiz wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 3.1.2.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / NIE	W AKL wykazano efekt zdrowotny uwzględniany w modelu w pierwszym cyklu w zakresie poprawy czynności płuc mierzonej parametrem FEV ₁ trough. [redacted]
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	brak

Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Założenia dotyczące długoterminowej progresji choroby – patrz komentarz pod tabelą. Oszacowanie kosztów stosowania technologii alternatywnych oraz technologii wnioskowanej – patrz komentarz pod tabelą.

Ocena modelu wnioskodawcy wg analityków Agencji

1. Długoterminowa progresja choroby

Wnioskodawca w AE wskazuje na to, że „wiek oraz rozkład płci był wykorzystywany w modelu do wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn naturalnych oraz do modelowania prawdopodobieństwa naturalnej progresji choroby, wyrażonej roczną utratą FEV₁. Pozostałe parametry modelu były niezależne od wieku i płci chorego”.

Dodatkowo, przy obliczaniu wartości należnej FEV₁ przyjęto wartość , podając błędną informację w AE (w modelowaniu progresji choroby w długim okresie czasowym) o przyjętych wartościach wynoszących 175,95 cm dla mężczyzn i 163,88 cm dla kobiet.

2. Charakterystyka populacji

3. Oszacowania kosztów technologii

4. Przerwanie terapii oraz „compliance”

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości przerywania terapii (innej niż zgon pacjenta) natomiast wartość „compliance” przyjęto na poziomie 100%.

5. Zaostrzenia POChP

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analiz przedstawiono tylko z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w celu ich łatwiejszej interpretacji. Wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy.

Uwagi analityków Agencji:

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian:

[Redacted]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla perspektywy wspólnej

[Redacted]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwagi analityków Agencji:

1. W związku z rozbieżnościami dla wyników porównań IND/GLY vs TIO oraz IND/GLY vs GLY, w wariancie populacji badania SHINE pomiędzy wersją papierową a wersją elektroniczną (model) analiz, w tabeli powyżej przedstawiono wyniki zgodnie z wersją elektroniczną. Ponadto w związku z niezgodnością wyników analiz wnioskodawcy pomiędzy wersją papierową a wersją elektroniczną (model) analiz w wariancie z RSS, w tabeli przedstawiono jedynie wyniki w wariancie bez RSS (w celu uwidocznienia zmienności wyników).

[REDACTED]

4.4.3. Obliczenia własne agencji

W związku z ogłoszeniem Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53), przedstawione przez wnioskodawcę dane dotyczące cen leków uległy zmianie.

W związku z faktem, iż na wykazie leków refundowanych pojawił się preparat Onbrez Breezhaler (indakaterol) analitycy AOTM zdecydowali się uzupełnić obliczenia dla porównania IND/GLY vs IND o ceny zgodne z obowiązującym obecnie wykazem.

[Redacted yellow bar]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego oraz pacjenta, w związku z wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Ultibro Breezhaler w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc stosujący podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela. Dodatkowo przyjęto, że lek będzie stosowany wyłącznie w populacji pacjentów wymagających stosowania kombinacji długo działającego beta2-mimetyku (LABA) oraz długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (LAMA). Populacja docelowa jest zgodna pełnym wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ultibro Breezhaler zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Pacjenta

Horyzont czasowy

[Redacted]

Koszty

Koszty leków

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: Brak refundacji produktu leczniczego Ultibro Breezhaler w leczeniu POChP. W scenariuszu tym wielkość oraz struktura prognozowanej sprzedaży produktów leczniczych z grup limitowych 198.0 i 201.2 nie ulega zmianie.
- scenariusz nowy: Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler zostaje objęty refundacją i jest dostępny w aptekach na receptę, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Produkt leczniczy Ultibro Breezhaler jest wydawany pacjentom za odpłatnością ryczałtową we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. .

Dla każdego ze scenariuszy oszacowano również wyniki scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, tj. generujących największe (scenariusz maksymalny) bądź najmniejsze (scenariusz minimalny) oszczędności z punktu widzenia płatnika publicznego.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK / NIE	[Redacted]

Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek nie jest w chwili obecnej refundowany.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

Uwagi analityków Agencji:

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 43. Oszacowania populacji

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto:

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5.3.2. Obliczenia własne agencji

Nie przeprowadzono.

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się na nieprzedstawianie założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla Ultibro Breezhaler


Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2014	POChP	Pozytywna	Indakaterol / glikopironium (Ultibro Breezhaler) jest zalecany jako opcja do terapeutyczna wykorzystywana w ramach NHS Walia w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
HAS 2014	POChP	Pozytywna	Komisja rekomenduje włączenie leku Ultibro Breezhaler: op.30 kapsułek na listę leków refundowanych, op. 6 kapsułek na listę leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP, tylko wtedy gdy objawy są już kontrolowane przez połączenie indakaterolu i glikopironium (podawanych w osobnych dawkach). Zalecany poziom refundacji: 65%. Uzasadnienie: U pacjentów z POChP korzyść rzeczywista leku jest istotna jedynie u pacjentów z objawami od umiarkowanej do bardzo ciężkiej postaci POChP, gdzie objawy te poddają się kontroli połączenia indakaterolu i glikopironium podawanymi oddzielnie. W innych przypadkach korzyść rzeczywista jest niewystarczająca do objęcia refundacją; Ultibro Breezhaler, jako stałe połączenie indakaterolu i glikopironium nie daje żadnej poprawy korzyści rzeczywistej, w porównaniu do łączonej terapii tymi substancjami podawanymi w oddzielnych inhalatorach, u pacjentów z objawami od umiarkowanej do bardzo ciężkiej postaci POChP, poddającymi się kontroli poprzez leczenie połączeniem indakaterolu i glikopironium podawanymi osobno.

Uwagi analityków Agencji:

Instytucje CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) oraz SMC (The Scottish Medicines Consortium) aktualnie prowadzą postępowanie mające na celu wydanie rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Ultibro Breezhaler. W chwili kończenia prac nad AWA odpowiednie rekomendacje nie były dostępne. (stan na dzień 09.06.2014 r.)

8. Opinie ekspertów

Tabela 48. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„- Ultibro wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w zakresie poprawy funkcji płuc, kontroli objawów i jakości życia pacjentów niż jakiegokolwiek dostępne dzisiaj leki bronchodylatacyjne stosowane w monoterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ultibro wykazuje wyższą skuteczność w zakresie poprawy funkcji płuc i kontroli duszności niż leczenie stałodawkowym połączeniem salmeterolu i flutykazonu - Ultibro zmniejsza częstość występowania wszystkich zaostrzeń w porównaniu do tiotropium i glikopironium - Stosowanie Ultibro zmniejsza ogólną ilość leków stosowanych doraźnie - Ultibro poprawia tolerancję wysiłku, ułatwiając pacjentom wykonywanie codziennych aktywności - Ultibro zawierające w składzie dwa leki o szybkim początku działania i długim czasie działania, łączy natychmiastowy efekt działania leków z grupy β2-mimetyków z 24-godzinnym czasem działania i schematem dawkowania raz na dobę (tak jak w tiotropium), co upraszcza schemat leczenia i poprawia współpracę pacjentów. - Dobry profil bezpieczeństwa potwierdzony zarówno dla poszczególnych składników leku jak i ich skojarzenia - Łatwy i intuicyjny sposób obsługi inhalatora, który jest podobny do najczęściej stosowanych typów inhalatorów w Polsce.” 	<p>„Brak argumentów przeciwko finansowaniu ze środków publicznych.”</p>	<p>bd.</p>
<p>Prof. dr hab. n med. Ryszarda Chazan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>„Ultibro Breezhaler jest jedynym w chwili obecnej lekiem dwuskładnikowym LABA/LAMA podawanym z jednego inhalatora. Obie grupy leków: cholinolityki długodziałające (LAMA) i długodziałające betamimetyki (LABA) wykazują addycyjne działanie rozszerzające drogi oddechowe. Podczas stosowania Ultibro chorzy na POChP uzyskują większą poprawę czynności płuc, większą redukcję objawów, mają mniejszą liczbę zaostrzeń POChP w porównaniu z osobami leczonymi lekami rozszerzającymi oskrzela zastosowanymi w monoterapii. (...) chorzy uzyskują większą poprawę czynności płuc i objawów POChP oraz porównywalne zmniejszenie liczby zaostrzeń w porównaniu do osób, które otrzymywały leczenie skojarzone z stałymi dawkami LABA i steroidu wziewnego (wGKS) 2x dziennie. Prosty schemat dawkowania 1x dziennie z zastosowaniem obu cząsteczek, które działają 24 godziny w jednym inhalatorze zwiększa skuteczność leczenia wynikającą z lepszej adherencji chorych do leczenia. System inhalacyjny jest podobny w obsłudze do stosowanego już inhalatora suchego w proszku Aerolizer. Profil bezpieczeństwa i tolerancji leku został potwierdzony.”</p>	<p>bd.</p>	<p>(...) Ultibro Breezhaler powinien być finansowany ze środków publicznych we wskazaniu podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, u każdego chorego na POChP, u którego uzyskuje się lepszą kontrolę choroby, niż po lekach LABA, LAMA w monoterapii.”</p>

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.04.2014 r. znak: MZ-PLR-460-20669-2/MKR/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ultibro Breezhaler, Indakaterol + Glikopironium, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85 µg + 43 µg; 30 szt. + inhal; kod EAN: 5909991080921

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: „w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”.

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym, zwykle postępującym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów.

Nowo proponowany podział POChP uwzględnia nie tylko ograniczenie wartości rezerw wentylacyjnych płuc wyrażonych wskaźnikiem FEV₁, lecz także nasilenie duszności lub innych objawów oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby. W ten sposób powstają 4 kategorie POChP:

- Kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV₁ ≥ 50% w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV₁ ≥ 50% w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT < 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV₁ < 50% w.n.) i/lub z co najmniej 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach.
- Kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV₁ < 50% w.n.) i/lub z 2. lub więcej zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach

Wnioskowana technologia

Ultibro Breezhaler zawiera połączenie dwóch substancji czynnych. Są to:

- Indakaterol, będący długo działającym agonistą receptorów beta2-adrenergicznych przeznaczonym do podawania raz na dobę, wykazującym miejscowe działanie rozszerzające oskrzela;
- Glikopironium, który jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwocholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP.

Alternatywne technologie medyczne

Zależnie od kategorii zaawansowania choroby zalecane jest stosowanie jednego lub kombinacji leków z poniższych grup: SABA, SAMA, LABA, LAMA, wGKS + LABA, PDE4-inh. Indakaterol należy do grupy LABA, zaś glikopironium do grupy LABA.

W Polsce obecnie refundowane są następujące długodziałające leki rozszerzające oskrzela: tiotropium z grupy LAMA oraz salmetreol i formoterol z grupy LABA.

Skuteczność kliniczna

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył trzy badania kliniczne z randomizacją: ILLUMINATE 2013, SHINE 2013, SPARK 2013, oraz dwa nieopublikowane badania RCT: [redacted] Ponadto, w analizie dodatkowej zawarto badania bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji z placebo (SHINE 2013 oraz ENLIGHTEN 2013).

Komparatorami uwzględnionymi przez wnioskodawcę w analizach były:

- salmeterol/flutikazon- inhalacja produktem złożonym zawierającym salmeterol i flutikazon w dawce 50/500 µg, dwa razy dziennie (SAL/FLU) – badanie ILLUMINATE
- tiotropium w dawce 18 µg raz dziennie – badania SHINE, SPARK, [REDACTED]
- glikopironium w dawce 50 µg raz dziennie – badania SHINE, SPARK
- indakaterol w dawce 150 µg raz dziennie – badanie SHINE
- tiotropium w dawce 18 µg raz dziennie + formoterol w dawce 12 µg dwa razy dziennie- [REDACTED]

Wyniki analizy skuteczności:

Bezpośrednie porównanie indakaterolu podawanego w jednym inhalatorze z glikopironium w dawce 110/50 µg raz na dobę z aktywnymi komparatorami (TIO+FOR, SAL/FLU, TIO,IND,GLY) wykazało, iż w zakresie poprawy czynności płuc, ocenianej na podstawie parametrów spirometrycznych wnioskowana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z komparatorami. Jedynie wyniki badania ARISE (IND/GLY vs TIO) wykazały, że różnice wyników końcowych względem ocenianych parametrów, nie spełniły kryterium istotności statystycznej (w AK wnioskodawcy zaznaczono, że mała liczebność próby mogła nie zapewniać wystarczającej mocy statystycznej wykrycia różnicy). Jednak różnice zmian względem wartości początkowych w badaniu tym, wykazały już większą skuteczność wnioskowanej terapii IND/GLY.

Oceniana interwencja wykazała przewagę w zakresie wystąpienia istotnej klinicznie poprawy FEV1 powyżej 100 ml versus TIO, IND, GLY w badaniu SHINE. Oszacowane różnice wyniosły odpowiednio 64,3% w grupie IND/GLY, 46,6% w grupie TIO [wskaźnik RR = 1,38 (95%CI: 1,23; 1,55)], 46,2% dla IND [wskaźnik RR = 1,39 (95% CI: 1,24; 1,57)] oraz 43,2% w grupie przyjmującej GLY [wskaźnik RR = 1,49 (95% CI: 1,32; 1,69)].

Wśród pacjentów leczonych IND/GLY odnotowano większą poprawę jakości życia zależnej od stanu zdrowia, mierzonej kwestionariuszem SGRQ. Różnice końcowych wyników wykazały istotność statystyczną na korzyść wnioskowanej interwencji w badaniach SHINE (IND/GLY vs TIO), [REDACTED] (IND/GLY vs TIO) oraz SPARK (IND/GLY vs TIO, GLY). Oszacowany wskaźnik RR wskazuje, że wystąpienie istotnie klinicznej poprawy jakości życia (tj. obniżenie punktacji SGRQ o co najmniej 4 punkty) na korzyść ocenianej interwencji wykazano wobec TIO (badanie SHINE) [wskaźnik RR = 1,13 (95% CI: 1,01; 1,26)] .

Wyniki dotyczące kontroli duszności, mierzone wartością wskaźnika TDI wykazały, że w przypadku różnicy wyników końcowych istotność statystyczną (na korzyść ocenianej interwencji) osiągnęły wartości w badaniach ILLUMINATE (IND/GLY vs SAL/FLY) oraz SHINE (IND/GLY vs TIO). [REDACTED]

[REDACTED] (odpowiednio IND/GLY vs TIO+FOR, SAL/FLU, TIO). [REDACTED]

[REDACTED] IND/GLY vs SAL/FLU, RR = 1,19 (95% CI: 1,02; 1,38), IND/GLY vs TIO, RR = 1,15 (95% CI: 1,04; 1,27).

Ocena dotycząca zaostrzeń POChP wykazała, że w przypadku liczby zaostrzeń ogółem przypadających na pacjenta, jak i liczby (umiarkowanych/ciężkich) zaostrzeń wymagających zastosowania systemowych GKS i antybiotyków w przeliczeniu na 1 pacjenta oceniana interwencja jest skuteczniejsza wobec TIO i GLY (badanie SPARK). Liczba zaostrzeń ogółem przypadających na pacjenta, IND/GLY vs TIO: MD = -0,51 (95% CI: -0,94; -0,08); IND/GLY vs GLY: MD = -0,49 (95% CI: -0,91; -0,07). Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wymagających zastosowania systemowych GKS i antybiotyków w przeliczeniu na 1 pacjenta, IND/GLY vs TIO: MD = -0,08 (95% CI: -0,18; -0,02); IND/GLY vs GLY: MD = -0,11 (95% CI: -0,21; -0,009).

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla 24-26 jak i 52-64 tygodni wykazała, iż IND podawany w jednym inhalatorze z GLY cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do aktywnych komparatorów, za wyjątkiem wystąpienia istotnie większej częstości nieprawidłowości w zakresie:

- EKG tj. zwiększenia odstępu QTc o 30-60 ms; IND/GLY vs TIO (SHINE): RR = 1,66 (95%CI: 1,04; 2,66); IND/GLY vs GLY (SHINE): RR = 1,88 (95% CI: 1,15; 3,07)

W przypadku oceny występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, takich jak ciężkie CCV wyniki porównań IND/GLY vs IND, GLY (badanie SHINE) wskazują na nieznacznie niższą częstość występowania omawianych zdarzeń niepożądanych w grupie ocenianej interwencji (IND/GLY 4,6% vs IND 5,5%; GLY 6,1%).

Duże różnice w odsetkach pacjentów, którzy przerwali badanie ogółem odnotowano w badaniu ARISE, gdzie w grupie badanej uzyskano wynik 14% a w grupie kontrolnej 2,6%. W grupie kontrolnej dodatkowo nie odnotowano przypadków przerwania udziału w badaniu z powodu AEs, natomiast w grupie badanej, IND/GLY odnotowano je u 9,1% przypadków, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Wyniki pozostałych badań wskazują, że częstość przerwania udziału w badaniu (ogółem; z powodu AEs; z powodu niezadowolającego wyniku w leczeniu) była zbliżona, lub nieznacznie niższa w grupie ocenianej interwencji, w porównaniu do grup kontrolnych, jednak wyniki istotne statystycznie otrzymano jedynie w badaniu SHINE (IND/GLY vs IND), tj. Odsetek pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu ogółem: 8,0% vs 11,7%; z powodu AEs: 1,1% vs 4,8%; z powodu niezadowolającego wyniku leczenia: 0,4% vs 1,7%.

. Wyniki pozostałych badań wskazują, że częstość przerwania leczenia (z powodu AEs ogółem oraz z powodu SAEs) była nieznacznie niższa w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grup kontrolnych. Wyniki badania SHINE (IND/GLY vs IND) wykazały istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji w zakresie częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; AEs ogółem odpowiednio: 1,3% vs 5,0%, SAEs, odpowiednio 0,6% vs 2,3%.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego oraz pacjenta, w związku z wprowadzeniem refundacji wnioskowanego produktu leczniczego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Indakaterol/glikopironium (110/50 µg) w jednym inhalatorze w 2014 r. uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od instytucji HAS oraz AWMSG. CADTH oraz SMC aktualnie pracują nad oceną wnioskowanej technologii medycznej.

11. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

PTChP 2012	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Górecka D. i in., Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 220–254
ChPL Ultibro Breezhaler	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultibro Breezhaler (01/2014)

Rekomendacje kliniczne

GOLD 2014	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). www.goldcopd.org/ .
PTChP 2012	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Górecka D. i in., Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 220–254

Badania pierwotne

	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
ENLIGHTEN, 2013	Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VKT, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study. <i>Respir Med</i> 2013;107(10):1558-67. [Redacted]
	Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov – wyniki badania NCT 01120717: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120717?term=NCT01120717&rank=1 [Ostatni dostęp: 15.05.2014].
ILLUMINATE, 2013	Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VKT, D'Andrea P and Chen H. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): A randomised, double-blind, parallel group study. <i>Lancet Respir Med</i> 1: 51-60, 2013 [Redacted]
	Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov – wyniki badania NCT01315249 http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01315249?sect=X0125#all [Ostatni dostęp w dniu 15.05.2014]
SHINE, 2013	Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. <i>Eur Respir J</i> . 2013 May 30 (epub) [Redacted]
	Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov – wyniki badania NCT01202188: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202188?term=NCT01202188&rank=1 [Ostatni dostęp: 15.05.2014].

SPARK, 2013 Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): A randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1(3):199-209, 2013

Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov – wyniki badania NCT01120691:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01120691?term=NCT+01120691&rank=1> [Ostatni dostęp: 15.05.2014].

Rekomendacje refundacyjne

AWMSG, 2014 All Wales Medicines Strategy Group, indacaterol/glycopyrronium (Ultibro® Breezhaler®) 85 micrograms/43 micrograms inhalation powder, 07.05.2014r.
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1535> (dostęp: 09.06.2014)

HAS 2014 Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, ULTIBRO BREEZHALER 85 µg/43 µg, poudre pour inhalation en gélule, 19.03.2014r.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/ultibro_breezhaler_pic_ins_avis3modifiele07052014_ct13293.pdf (dostęp: 09.06.2014)

Inne

MZ 23042014 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)

12. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Kraków 2014
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultibro Breezhaler® stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Kraków 2014
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® (indakaterol/glikopironiowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Jacek Walczak, Kraków 2014
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Ultibro Breezhaler® (indakaterolu maleinian + glikopironiowy bromek) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), [REDACTED], Kraków 2014
- Załącznik 5. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Ultibro Breezhaler®. [REDACTED] Kraków, styczeń 2014
- Załącznik 6. Uzupełnienie analityków [REDACTED] do raportu HTA dla preparatu Ultibro Breezhaler® (indakaterol+glikopironium) zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-460-20669-3/MKR/14.
- Załącznik 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce (stan na 23.04.2014r.)