



**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 11/2012 z dnia 12 marca 2012 r.  
w zakresie niezasadności zakwalifikowania leków Hirobriz  
Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji  
w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsułek +  
inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej  
choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym  
z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową”,  
jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsułek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową” jako świadczenia gwarantowanego.*

#### **Uzasadnienie**

Aktualne rekomendacje GOLD 2011 nie preferują żadnego pojedynczego sposobu leczenia u chorych na ciężką postać POChP, bowiem wykazują one podobną skuteczność kliniczną. Brak badań dokumentujących wpływ indakaterolu na zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP i śmiertelności w tej grupie pacjentów w porównaniu z obecnymi komparatorami. Nie ma również uzasadnienia do ograniczenia wskazań leczenia indakaterolem do ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP, gdyż podobną skuteczność wykazuje w postaci umiarkowanej. Brak również długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo przyjmowania indakaterolu łącznie z wziewnymi glikosterydami, zgodnie z rekomendacjami GOLD 2011. Objawy niepożądane po stosowaniu indakaterolu są porównywalne do komparatorów a niektóre, w tym kaszel, statystycznie częstsze. Na odnotowanie zasługuje fakt, iż brak danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z randomizowanych badań klinicznych stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tyg. Pomimo wczesnej /po 12 tyg./opisywanej przewagi nad innymi preparatami z grupy LABA w zakresie poprawy wskaźników czynnościowych płuc, po 26 tyg. nie odnotowano różnic znamienych statystycznie przy ocenie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ czy do redukcji duszności ocenianej wg skali TDI.

#### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczyło przygotowania stanowiska Rady Przejrzystości AOTM w związku z wnioskami o umieszczenie produktów leczniczych: Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsułek + inhalator, w Wykazie leków i wyrobów medycznych przepisywanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte, wydawane za opłatą ryczałtową, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej



obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową”.

Poprzednia Rekomendacja Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, z listopada 2010 r., dotycząca finansowania indakaterolu (pod nazwą Onbrez Breezhaler) była negatywna, ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oraz brak wyraźnej przewagi indakaterolu nad lekami opcjonalnymi, przy braku istotnych ograniczeń do dostępności do innych leków stosowanych w POChP.

### **Problem zdrowotny**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP; klasyfikacja ICD-10: J44 Inna przewlekła zaporowa choroba płuc) jest schorzeniem charakteryzującym się ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które nie jest w pełni odwracalne. Rozpatrywany wniosek dotyczy ciężkiej postaci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowanej badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową.

Wg szacunków eksperta klinicznego, opartych na wskaźnikach epidemiologicznych, ok. 4-6% populacji dorosłych cierpi z powodu klinicznie wyrażonych objawów POChP, co w Polsce daje liczbę około 1,2-1,5 mln osób (w tym ok. 500-600 tysięcy pacjentów z rozpoznaniem POChP, w stadium uzasadniającym włączenie terapii). Kryteria ciężkiej lub bardzo ciężkiej obturacji dróg oddechowych może spełniać ok. 100-120 tys. pacjentów.

W leczeniu POChP stosuje się 3 klasy leków: leki rozszerzające oskrzela, kortykosteroidy wziewne oraz antyoksydanty i mukolityki. Leczenie jest intensyfikowane, w zależności od nasilenia objawów choroby, zgodnie z zasadą „stopień w górę”. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (2010) w ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP można stosować razem wszystkie trzy klasy leków rozszerzających oskrzela.

### **Opis ocenianego świadczenia**

Preparat indakaterolu maleinian jest długo działającym agonistą receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego (kod ATC: R03AC18). Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 150 µg raz na dobę za pomocą inhalatora. Maksymalna dawka wynosi 300 µg raz na dobę. Indakaterol został zarejestrowany również pod nazwami: Onbrez Breezhaler i Oslif Breezhaler. Żaden produkt leczniczy zawierający indakaterol nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

### **Alternatywne świadczenia**

Z zasad leczenia ciężkiej POChP i opinii ekspertów klinicznych wynika, że indakaterol może w praktyce klinicznej częściowo zastąpić inne leki o podobnym mechanizmie działania (długodziałający agoniści receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego - LABA) oraz długodziałające cholinolityki (z którymi u niektórych pacjentów może być również stosowany w skojarzeniu).

Obecnie ze środków publicznych finansowane są inne leki z grupy LABA: salmeterol i formoterol. Wspomniane produkty znajdują się we wspólnej grupie limitowej 198.0 „Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe” i wydawane są za odpłatnością ryczałtową, w zakresie wskazań „astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli”. Refundowane są również produkty złożone, zawierające LABA w połączeniu z glikokortykosteroidem (salmeterol z flutykazonem, formoterol z beklometazonem, formoterol z budezonidem).

Długodziałający cholinolityk – tiotropium, jest finansowany we wskazaniu identycznym z wnioskowanym dla produktu Hirobriz Breezhaler, tj. „ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową” (odpłatność ryczałtowa) oraz w zakresie „wszystkich zarejestrowanych wskazań” (odpłatność 30%); grupa limitowa 201.2 „Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe”.

### **Skuteczność kliniczna**

Dołączona do wniosku o refundację analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań z randomizacją porównujących indakaterol do tiotropium, salmeterolu i formoterolu, przeprowadzonych dla ogólnej populacji pacjentów z POChP (bez względu na stopień

ciężkości choroby); wyniki uzyskane w podgrupach pacjentów z ciężką POChP przedstawiono dla wybranych porównań. Do przeglądu włączono 5 badań z randomizacją o stosunkowo krótkich okresach obserwacji (12-26 tygodni) oraz dwa badania kliniczne, w którym ten okres był nieco dłuższy (52 tygodnie). Stopień zaawansowania POChP u pacjentów włączanych do badań uwzględnionych w analizie wynosił od umiarkowanego do ciężkiego wg wytycznych GOLD. Ocenianymi punktami końcowymi były: nasilenie dolegliwości pacjentów m.in. poprzez pomiar wskaźników spirometrycznych, jakość życia (za pomocą kwestionariusza SGRQ), nasilenie duszności przy użyciu indeksu TDI, stosowanie dodatkowych leków oraz zdarzenia niepożądane. Przy ocenie parametrów spirometrycznych (FEV1) za klinicznie istotną różnicę pomiędzy interwencjami przyjęto wartość FEV1  $\geq$ 40-60 ml.

#### Indakaterol 150 $\mu$ g i 300 $\mu$ g vs tiotropium

Istotną statystycznie przewagę indakaterolu (150  $\mu$ g lub 300  $\mu$ g) nad tiotropium wykazano w zakresie następujących wyników: jakość życia po 12 i 26 tyg. obserwacji, ocena objawów POChP w kwestionariuszu SGRQ po 12 tyg. leczenia, redukcja stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI po 12 i 36 tygodniach obserwacji, średnia zmiana wartości FEV1 mierzonej przy niskim stężeniu leku („trough”) w 12-tygodniowym okresie obserwacji, zapotrzebowanie na leki ratunkowe i odsetek dni bez użycia leku ratunkowego, szansa wystąpienia klinicznie istotnej poprawy zależnej od stanu zdrowia jakości życia (spadek punktacji o  $\geq$ 4 punkty w skali SGRQ) oraz szansa klinicznie istotnego zmniejszenia nasilenia duszności (wzrost wskaźnika TDI o przynajmniej 1 punkt) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni. Przewaga indakaterolu nad tiotropium pod względem średniej redukcji duszności w skali TDI (średnia w grupie leczonych) była statystycznie istotna, ale nie spełniała kryterium istotności klinicznej wyniku (nie przekraczała 1 punktu), podobnie jak w zakresie poprawy FEV1 (różnica pomiędzy grupami była mniejsza niż 55 ml).

W podgrupie pacjentów o ciężkim lub bardzo ciężkim stopniu zaawansowania choroby wzrost wartości FEV1 był znamienne statystycznie mniejszy w grupie indakaterolu 150  $\mu$ g w porównaniu z tiotropium. W 26-tygodniowym okresie obserwacji częstość występowania zaostrzeń POChP w grupach indakaterolu 150  $\mu$ g, 300  $\mu$ g i tiotropium była porównywalna.

#### Indakaterol 300 $\mu$ g vs formoterol

Istotne statystycznie różnice na korzyść indakaterolu (300  $\mu$ g) w porównaniu z formoterolem wystąpiły w ocenie: nasilenia duszności wg wskaźnika TDI (średnia jednak różnica była jednak niższa niż 1 punkt, nie spełniając zakładanego kryterium istotności klinicznej) w 12-tygodniowym okresie obserwacji, poprawy FEV1 mierzonej przy niskim stężeniu leku („trough”) w 12 i 52-tygodniowym okresie obserwacji (różnica klinicznie istotna, przy założeniu, że klinicznie istotna poprawa wynosi co najmniej 40-60 ml), zapotrzebowania na leki ratunkowe i odsetka dni bez użycia leku ratunkowego. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w ocenie jakości życia, a częstość występowania zaostrzeń POChP była zbliżona.

#### Indakaterol 150 $\mu$ g vs salmeterol

Istotne statystycznie różnice na korzyść indakaterolu (150  $\mu$ g) w porównaniu z salmeterolem odnotowano w zakresie: średniej zmiany wartości objętości wydechowych pierwszosekundowych FEV1 mierzonych przy najniższym stężeniu leku po 12 i 26 tygodniach obserwacji i średniej zmiany wartości FEV1 mierzonej 5 minut po podaniu leku w 12-tygodniowym okresie obserwacji (różnice istotne klinicznie); szansy wystąpienia u pacjenta klinicznie istotnej poprawy stopnia nasilenia duszności według wskaźnika TDI; szansy uzyskania poprawy jakości życia o  $\geq$ 4 punkty w SGRQ w okresie obserwacji wynoszącym 12 tyg. Istotne statystycznie, na korzyść indakaterolu, były również różnice międzygrupowe w zakresie średniej zmiany wyniku TDI i średniej zmiany jakości życia wg kwestionariusza SGRQ po 12 tyg. obserwacji, jednak wielkość tych różnic nie spełniała przyjętych kryteriów istotności klinicznej. W 26 tygodniu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy indakaterolem a salmeterolem w zakresie większości analizowanych parametrów, z wyjątkiem niewielkiej, nieistotnej klinicznie różnicy wartości FEV1, mierzonej przy najniższym stężeniu leku.

## Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono, poza badaniami przedstawionymi w ramach analizy skuteczności, badania porównujące indakaterol z placebo. Do analizy bezpieczeństwa nie włączono badań obserwacyjnych. Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tyg. W przedstawionym Radzie raporcie Agencji uwzględniono dodatkowe źródła danych, m.in. analizę amerykańskiej agencji FDA i przegląd *Prescrire*.

W analizie bezpieczeństwa przedstawionej przez wnioskodawcę odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść indakaterolu w porównaniu z formoterolem w odniesieniu do szansy wystąpienia pogorszenia POChP prowadzącego do przerwania leczenia po 52 tygodniowym okresie obserwacji. W grupie indakaterolu istotnie częściej występował kaszel. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy indakaterolem a formoterolem w częstości pozostałych zdarzeń niepożądanych. U leczonych indakaterolem 150 µg w porównaniu z salmeterolem istotnie częściej występowały bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych (miały zazwyczaj charakter łagodny lub umiarkowany). Pozostałe różnice analizowane w przedstawionych badaniach nie były istotne statystycznie.

We wszystkich badaniach klinicznych, stosowanie indakaterolu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kaszlu poinhalacyjnego (częstość w grupach leczonych indakaterolem wg przeglądu *Prescrire* (2011): 16,6-19,7%; formoterolem – 0,9%; tiotropium – 0,8%; placebo – 2%). W grupie indakaterolu, częściej niż w innych grupach, występowały również: drżenie mięśni, infekcje dróg oddechowych, bóle głowy i biegunka.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W analizie ekonomicznej, przedstawionej dla populacji z ciężką POChP, koszty szacowano z perspektywy „wspólnej” (NFZ i pacjentów), w horyzoncie dożywotnym. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) przy zastąpieniu salmeterolu indakaterolem w dawce 150 µg, w leczeniu chorych z ciężką POChP, oszacowano na ok. ██████ zł, a przy zastąpieniu formoterolu indakaterolem w dawce 300 µg – ok. ██████ zł/QALY. Ponadto indakaterol w dawkach 150 i 300 µg był wg przedstawionej analizy ekonomicznej ██████ od tiotropium. Wynik porównania z tiotropium jest niezgodny z wnioskami z analizy klinicznej (w analizie klinicznej nie wykazano jednak przewagi klinicznej indakaterolu nad tiotropium w leczeniu pacjentów z ciężką POChP, tylko w łącznej populacji z chorobą umiarkowaną do ciężkiej). Uzyskane współczynniki kosztów-użyteczności są ██████ od progu opłacalności w wysokości trzykrotności PKB *per capita*. Nie przedstawiono wyników analizy opłacalności stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w populacji z ciężką POChP z perspektywy NFZ.

Wnioskodawca przedstawił również oszacowania dotyczące opłacalności stosowania produktów Hirobriz Breezhaler w populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z POChP, bez względu na stopień zaawansowania choroby). Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla tej populacji były ██████ niż dla populacji z ciężką POChP, ale ██████ progu opłacalności – co dotyczy zarówno oszacowań z perspektywy „wspólnej”, jak i oszacowań z perspektywy NFZ.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę wykryto błąd w oszacowaniach liczby DDD w opakowaniach niektórych produktów leczniczych. Po korekcie błędu w kalkulatorze dostarczonym przez wnioskodawcę, Agencja oszacowała, że całkowite wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem refundacji wnioskowanych produktów leczniczych, w porównaniu ze scenariuszem niezakładającym ich refundacji, ██████ o ok. ██████ zł w roku 2012, ██████ zł w roku 2013 i ██████ zł w roku 2014. Wydatki pacjentów ██████ natomiast o kwoty: ok. ██████ zł w roku 2012, ██████ zł w roku 2013 i ██████ zł w roku 2014. W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że limit finansowania jest równy cenie wnioskowanego leku.

Z dodatkowych oszacowań przeprowadzonych przez Agencję, z uwzględnieniem przepisów Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wynika, że refundacja wnioskowanego produktu w ramach grupy limitowej 198.0 mogłaby skutkować dla NFZ ██████ ██████ rocznie. Prognozowane ██████ wynikają z ██████

[REDAKTURA]

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Indakaterol jest zalecany do stosowania m.in. przez *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, jest również wymieniany w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc.

Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania tego leku ze środków publicznych wydały m.in. *Scottish Medicines Consortium*, *Danish Medicines Agency Reimbursement Committee*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w Australii, *Haute Autorite de Sante* we Francji i *Ministerio de Sanidad y Politica Social* w Hiszpanii. Z kolei w opinii brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) dane porównujące indakaterol z dostępnymi długo działającymi lekami rozkurczającymi oskrzela są ograniczone a korzyści, z punktu widzenia jego skuteczności klinicznej, wydają się marginalne. Podobnego zdania jest brytyjskie *Regional Drug & Therapeutics Centre*, wskazując, że brakuje długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania indakaterolu.

Preparat indakaterolu maleinian pod nazwą handlową Onbrez Breezhaler jest finansowany ze środków publicznych w [REDAKTURA].

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

[REDAKTURA]  
[REDAKTURA] Rady Przejrzystości

### Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31i ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem oceny raportu ws. oceny leku nr AOTM-OT-433-20/2011 „Hirobriz Breezhaler (*indakaterolu maleinian*) ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową”, marzec 2012.

Inne wykorzystane źródła danych (oprócz ww. materiałów, wraz z załącznikami):

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 12 marca 2012 r.