



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 88/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r.  
w sprawie zasadności zakwalifikowania 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, jako świadczenia gwarantowanego**

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.

**Uzasadnienie stanowiska**

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.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny leku Roflumilast (Daxas®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc nr AOTM-OT-0425.

**Problem zdrowotny**

Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc (POChP) charakteryzuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie to jest zwykle postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy. Najważniejszym czynnikiem etiologicznym POChP jest dym tytoniowy.<sup>1</sup>



Postępująca POChP doprowadza do rozwoju serca płucnego, czyli niewydolności prawej komory, oraz niewydolności oddechowej i śmierci.<sup>1</sup>

W zależności od natężenia obturacji, badanej z pomocą spirometru oraz na podstawie objawów klinicznych, wyróżnia się cztery stadia choroby gdzie stadium I oznacza lekką a IV bardzo ciężką POChP.<sup>1</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Postępowanie w POChP zależy od stadium choroby. U chorych z niewielkimi lub tylko okresowo występującymi objawami (stadium I) wystarczą doraźne inhalacje krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu opanowania duszności. U chorych w stadium od II do IV, u których doraźne stosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela nie wystarcza do opanowania duszności w czasie codziennej aktywności, zaleca się dołączenie długo działającego leku rozszerzającego oskrzela regularnie stosowanego. Nie ma wystarczających danych świadczących o przewadze jednego długo działającego leku rozszerzającego oskrzela nad innymi lekami z tej grupy. U chorych, u których po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela FEV1 wynosi <50% wartości należnej (stadium III lub IV), z nawracającymi zaostrzeniami w wywiadach (np. 3 zaostrzenia w czasie ostatnich 3 lat), należy włączyć dodatkowo glikokortykosteroid wziewny.<sup>1</sup>

### **Proponowana terapia**

Roflumilast jest inhibitorem fosfodiesterazy-4, głównego enzymu metabolizującego cykliczny monofosforan adenozyliny (cAMP) w komórkach strukturalnych oraz zapalnych ważnych w patogenezie POChP. Taki mechanizm działania dotyczy również N-tlenku roflumilastu, który jest głównym metabolitem czynnym roflumilastu.<sup>2</sup>

Roflumilast zarejestrowany jest do stosowania 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. Oceniany wniosek był tożsamy ze wskazaniem rejestracyjnym.<sup>2,3</sup>

Roflumilast stosuje się raz dziennie w dawce 500 mikrogramów.<sup>2</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań RCT porównujących roflumilast do placebo, nie przedstawiono natomiast badań porównujących roflumilast do aktywnego komparatora. Badania RCT włączone do przeglądu obejmowały populację pacjentów w stadium II-IV POChP, różniły się wiarygodnością, długością trwania obserwacji (24-52tyg.) oraz stosowanym w badanej grupie leczeniem (długo i krótko działające betaadrenomimetyki – LABA i SABA, długo działające cholinolityki – LAMA, wziewne glikokortykosteroidy – ICS). W badaniach oceniano śmiertelność, zaostrzenia POChP, jakość życia pacjentów oraz wskaźniki spirometryczne.

Nie wykazano wpływu roflumilastu na śmiertelność pacjentów cierpiących na POChP.<sup>3</sup>

Stosowanie roflumilastu w obserwacji 52 tyg. nie wpływało istotnie na jakość życia pacjentów w III-IV stadium POChP mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D.<sup>3</sup>

W populacji pacjentów w III-IV stadium POChP, stosowanie roflumilastu wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia – RR 0,88 (95% CI: 0,82-0,95), ciężkiego zaostrzenia – RR 0,80 (95% CI: 0,66-0,98) oraz zaostrzenia prowadzącego do rezygnacji z udziału w badaniu – RR 0,75 (95% CI: 0,60-0,95).<sup>3</sup>

W populacji pacjentów w II-III stadium POChP, stosowanie roflumilastu wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia – RR 0,80 (95% CI: 0,69-0,94) ale brak danych na istotny statystycznie wpływ na ryzyko ciężkiego zaostrzenia lub zaostrzenia prowadzącego do rezygnacji z udziału w badaniu.<sup>3</sup>

Stosowanie roflumilastu istotnie statystycznie poprawiało wyniki większości badanych wskaźników spirometrycznych.<sup>3</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Daxas® podaje, że stosowanie roflumilastu wiąże się z częstym występowaniem następujących działań niepożądanych: utrata apetytu lub masy ciała, bóle głowy, objawy ze strony przewodu pokarmowego.<sup>2</sup>

Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania roflumilastu w obserwacji dłuższej niż 52 tyg. Do analizy bezpieczeństwa nie włączono żadnych badań obserwacyjnych. Stosowanie roflumilastu wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych – RR 1,58 (95% CI: 1,39-1,80). Istotnie statystycznie wyższe było również ryzyko wystąpienia utraty apetytu i/lub masy ciała, bólów głowy, objawów ze strony przewodu pokarmowego oraz bezsenności.<sup>3</sup>

FDA nie podjęła decyzji o dopuszczeniu roflumilastu do obrotu i zażądała dodatkowych danych wskazując na występowanie zaburzeń neurologicznych, zwłaszcza psychiatrycznych, istotny spadek masy ciała pacjentów stosujących Daxas® oraz niejasny wpływ leczenia na występowanie nowotworów.<sup>4</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Analiza ekonomiczna, przeprowadzona w postaci analizy kosztów-użyteczności opierała się na kontrowersyjnych założeniach i miała ograniczoną wiarygodność. Przede wszystkim, efektywność porównywanych w tej analizie terapii nie była przedmiotem analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa. Koszty zaostrzeń szacowane były przed wprowadzeniem systemu JGP. W porównaniu do monoterapii LABA, dołączenie roflumilastu wiązało się z ICUR ok. 70 tys. złotych/QALY, w porównaniu do monoterapii LAMA, dołączenie roflumilastu wiązało się z ICUR ok. 86 tys. złotych/QALY, a w porównaniu roflumilastu oraz LABA do LABA + ICS otrzymano ICUR ok. 75 tys. złotych/QALY. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.<sup>3</sup>

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie leku Daxas® na zasadach zaproponowanych przez Producenta, zwiększyłoby wydatki płatnika publicznego odpowiednio o ok. 40, 66 i 78 mln złotych w trzech kolejnych latach refundacji.<sup>3</sup>

Rada zwraca uwagę na fakt, że SMC nie rekomenduje finansowania roflumilastu we wskazaniu rejestracyjnym.<sup>5</sup>

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

**Piśmiennictwo:**

1. <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=2003>
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Daxas®
3. Materiały dostarczone przez Producenta
4. <http://www.fda.gov>
5. SMC roflumilast 500 microgram tablets (Daxas®) Nycomed Ltd (No. 635/10). 06 August 2010