KORZYŚCI WYNIKAJĄCE ZE ZMIANY ODPŁATNOŚCI DLA LEKÓW Z GRUPY LAMA STOSOWANYCH W LECZENIU POCHP W POLSCE

Magdalena Marzec, Elżbieta Sołtysiak, Joanna Jarosz, Jacek Walczak (Arcana Institute a Certara Company)[1]

WPROWADZENIE

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zarówno zachorowalności, jak i śmiertelności na świecie. Według WHO (*World Health Organization*) na całym świecie na to schorzenie cierpi około 80 mln osób. W Polsce na POChP choruje ponad 2 mln osób, a śmiertelność kształtuje się na poziomie 17 tys. zgonów rocznie.[1] Najważniejsze zalecenia dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) publikowane są co roku w międzynarodowych wytycznych przygotowywanych przez Światową Inicjatywę Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) i stanowią one podstawę przy formułowaniu wytycznych krajowych. Ostatnie Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc pochodzą z 2014 roku, natomiast światowe wytyczne GOLD z 2020 roku. Zasadniczym celem leczenia POChP jest spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia, a także zapobieganie oraz leczenie zaostrzeń i powikłań choroby.[2-3] Nieskuteczne leczenie obciąża budżet Narodowego Funduszu Zdrowia m.in. z powodu zaostrzeń choroby i konieczności częstszych hospitalizacji. Obecnie produkty jednoskładnikowe finansowane są w Polsce w ramach dwóch grup limitowych: leki LAMA (długo-działający antagonista muskarynowy) znajdują się w grupie 201.2 Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe: odpłatność 30% lub ryczałt (zawężona populacja), natomiast leki LABA (długo-działający beta-2-mimetyk) znajdują się w grupie 198.0 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe: odpłatność ryczałt.[4] Celem pracy jest ukazanie konieczności zmiany polskich wytycznych leczenia POChP oraz określenie korzyści wynikających ze zmiany odpłatności dla leków z grupy LAMA stosowanych w leczeniu POChP w Polsce.

METODYKA

- **Wytyczne kliniczne leczenia POChP:** analiza aktualnych wytycznych leczenia POChP GOLD 2020 pod kątem umiejscowienia LAMA vs LABA oraz porównanie aktualnych (GOLD 2020) i polskich wytycznych leczenia POChP (LAMA vs LABA).
- **Skuteczność LAMA vs LABA na podstawie publikacji uwzględnionych w wytycznych GOLD 2020:** redukcja liczby zaostrzeń POChP (LAMA vs LABA) oraz wydłużenie czasu do kolejnego zaostrzenia POChP (LAMA vs LABA).
- **Określenie sytuacji refundacyjnej leków stosowanych w POChP tj.:** analiza aktualnych wskazań refundacyjnych leków z grupy LAMA (grupa limitowa 201.2) oraz leków z grupy LABA (grupa limitowa 198.0) wraz z poziomem odpłatności pacjenta.
- **Koszty LAMA (201.2) vs LABA (198.0) uwzględniające zaostrzenia POChP:** kalkulacja kosztów LAMA (grupa limitowa 201.2) i LABA (grupa limitowa 198.0) uwzględniających jednakową odpłatność pacjenta (ryczałt) oraz kosztów hospitalizacji związanej z wystąpieniem zaostrzeń POChP oraz analiza zmiany poziomu odpłatności LAMA (grupa limitowa 201.2, ryczałt).

WYNIKI

WYTYCZNE KLINICZNE LECZENIA POChP

Zgodnie z wytycznymi GOLD 2020[3] oraz wytycznymi PTChP 2014[2], stanowiącymi adaptację wytycznych GOLD z 2014 r. do warunków polskich, **wybór leczenia POChP powinien opierać się na ocenie nasilenia objawów choroby wg kryteriów GOLD (kategorie A-D).**

GOLD 2020

Podział pacjentów na kategorie nasilenia objawów oparto na najnowszej klasyfikacji zaawansowania POChP

PTChP 2014

Podział pacjentów na kategorie nasilenia objawów oparto na pierwotnej klasyfikacji GOLD z 2011 roku

LECZENIE POCZĄTKOWE CHOROBY STABILNEJ WG GOLD 2020 ORAZ PTChP 2014

GOLD 2020		PTChP 2014	
GRUPA A: Lek rozszerzający oskrzela	GRUPA C: **LAMA**	GRUPA A: Doraźnie: SAMA lub SABA	GRUPA C: ICS + LABA lub **LAMA**
GRUPA B: Długo działający lek rozszerzający oskrzela **(LABA lub LAMA)**	GRUPA D: **LAMA lub** LAMA + LABA* lub LABA + ICS**	GRUPA B: Długo działający lek rozszerzający oskrzela **(LABA lub LAMA)**	GRUPA D: ICS + LABA i/lub **LAMA**
Zgodnie z aktualnymi wytycznymi GOLD 2020[3], **leki z grupy LAMA stanowią preferowaną I linię leczenia pacjentów z POChP z grupy B, C oraz D**		Zgodnie z zaleceniami PTChP 2014[2], **leki z grupy LAMA wskazano jako możliwe leczenie pierwszego wyboru pacjentów z POChP z grupy B, C oraz D**	

* Zaleca się rozważenie, jeżeli wysoce objawowe (np. CAT >20); ** Zaleca się rozważenie, jeżeli eos ≥300
ICS - wziewne glikokortykosteroidy; FEV_1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa;
eos - liczba eozynofilii we krwi [liczba komórek/µl]

Monoterapia LABA w leczeniu POChP: Zarówno w wytycznych GOLD 2020, jak i PTChP 2014 stosowanie monoterapii LABA rekomendowane jest w I linii leczenia pacjentów z POChP jedynie z grupy B[2-3].

Monoterapia LAMA w leczeniu POChP:

- W wytycznych PTChP 2014[2], **leki z grupy LAMA wskazano jako możliwe leczenie pierwszego wyboru pacjentów z POChP z grupy B, C oraz D**, przy czym podkreślono, że wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego, a terapie są traktowane równorzędnie z: monoterapią LABA (kategoria B), terapią skojarzoną LABA + wziewny glikokortykosteroid (kategoria C oraz D);
- **Zgodnie z najnowszymi wytycznymi GOLD 2020[3], monoterapia LAMA jest zalecana w I linii leczenia pacjentów z POChP z grupy B, C oraz D.**

SKUTECZNOŚĆ LAMA vs LABA NA PODSTAWIE PUBLIKACJI UWZGLĘDNIONYCH W WYTYCZNYCH GOLD 2020

- W długoterminowych badaniach klinicznych na próbie 5 993 pacjentów z POChP, TIO dodane do standardowej terapii nie wpływa na tempo spadku czynności płuc[5].
- Stosowanie tiotropium, zaliczanego do leków z grupy LAMA, wpływa korzystnie na objawy i stan zdrowia[6-7], jak również na skuteczność rehabilitacji oddechowej[8-9]. Ponadto zmniejsza liczbę zaostrzeń i powiązanych z nimi hospitalizacji[7].
- Badania kliniczne (m.in. *Volgelmeier 2011*, *Decramer 2013*) wykazały **wyższą skuteczność LAMA (tiotropium, TIO) względem LABA (salmeterol, SAL; indakaterol, IND) w zapobieganiu zaostrzeniom** (dłuższy czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia, mniejsza częstość zaostrzeń)[10-11].

	Badanie *Vogelmeier 2011*[10]	Badanie *Decramer 2013*[11]
Typ badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione (*double-blind*), schemat grup równoległych (NCT00563381)	Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione (*double-blind*), schemat grup równoległych (NCT00845728)
Czas leczenia	52 tygodnie	52 tygodnie
Porównanie	TIO (18 µg, 1 x dziennie, N=3 707) vs SAL (50 µg, 2 x dziennie, N=3 669) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężką POChP oraz zaostrzeniami w wywiadzie	IND (150 µg, 1 x dziennie, N=1 723) vs TIO (18 µg, 1 x dziennie, N=1721) w leczeniu pacjentów z ciężką POChP oraz zaostrzeniami w wywiadzie
Wyniki	W porównaniu TIO względem SAL zaobserwowano: ▪ **Wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia** (187 dni vs 145 dni); ▪ **Niższe ryzyko wystąpienia zaostrzenia** o 17%; HR (95% CI) = 0,83 (0,77; 0,90), p<0,001; ▪ **Wydłużenie czasu do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia;** HR (95% CI) = 0,72 (0,61; 0,85), p<0,001; ▪ **Zmniejszenie rocznej częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń:** 0,64 vs 0,72; RR (95% CI) = 0,89 (0,83; 0,96), p=0,002; ▪ **Zmniejszenie rocznej liczby ciężkich zaostrzeń:** 0,09 vs 0,13; RR (95% CI) = 0,73 (0,66; 0,82), p<0,001.	W porównaniu IND względem TIO zaobserwowano: ▪ IND nie gorszy (*non-inferiority*) od TIO w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (*through* FEV_1 w 12. tygodniu); ▪ **Wyższy wskaźnik rocznej liczby zaostrzeń:** 0,79 vs 0,61; stosunek 1,29 (jednostronny 97,5% CI górna granica 1,44).
Wnioski	**Wyższa skuteczność TIO względem SAL w zapobieganiu zaostrzeniom (dłuższy czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia, mniejsza częstość zaostrzeń).**	▪ **Stosowanie zarówno IND, jak i TIO prowadziło do klinicznie istotnej poprawy czynności płuc przy porównywalnych profilach bezpieczeństwa.** ▪ **Wyższa skuteczność TIO względem IND w zapobieganiu zaostrzeniom (dłuższy czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia, mniejsza częstość zaostrzeń).**

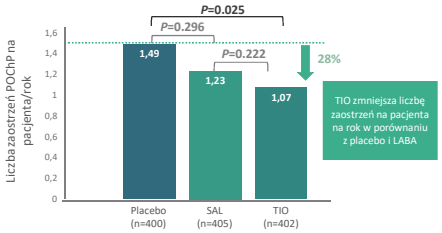
Wyniki badania przeprowadzonego w populacji obejmującej wczesne stadia POChP (niskie obciążenie objawowe, łagodna do umiarkowanej niedrożność przepływu powietrza) leczonej TIO **wykazały wzrost FEV_1, redukcję średnich zaostrzeń oraz tłumienie spadku FEV_1 po rozszerzeniu oskrzeli.**[12]

LICZBA ZAOSTRZEŃ POCHP NA PACJENTA/ROK (*BRUSASCO 2003*[13])

Pacjenci z POChP zostali włączeni do dwóch 6-miesięcznych randomizowanych, podwójnie zaślepionych (*double-blind*, double-dummy) badań porównujących TIO (18 µg, 1 x dziennie) lub SAL (50 µg, 2 x dziennie) względem placebo – badania połączono w celu analizy wyników zdrowotnych (w tym zaostrzeń).

TIO względem placebo:

- Znaczne **wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP** (p<0,01)
- **Znacznie mniejsza liczba zaostrzeń na pacjenta/rok** (p<0,05)
- **Znacznie mniejsza liczba dni zaostrzeń na pacjenta/rok** (p<0,05)



Różnica między SAL a placebo w zakresie liczby zaostrzeń na pacjenta/rok nie była znacząca. Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem wynosił odpowiednio 32%, 35% i 39% w grupach TIO, SAL placebo (p>0,05).

ANALIZA AKTUALNYCH WSKAZAŃ REFUNDACYJNYCH ORAZ ODPŁATNOŚCI LEKÓW Z GRUPY LABA (GRUPA LIMITOWA 198.0) ORAZ LAMA (GRUPA LIMITOWA 201.2)

	Liczba produktów leczniczych w grupie	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN/opak.]
Leki z grupy LABA (grupa limitowa 198.0)[4]	21 produktów leczniczych zawierających substancje czynne: • Formoterol (15) • Salmeterol (6)	Dla wszystkich produktów z grupy: • Astma • Przewlekła obturacyjna choroba płuc • Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	**Ryczałt**	**3,20 – 22,87**
Leki z grupy LAMA (grupa limitowa 201.2)[4]	8 produktów leczniczych zawierających substancje czynne: • Tiotropium (6) • Bromek glikopironium (1) • Bromek umeklidyniowy (1)	• Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV_1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową **Braltus, Spiriva** oraz **Srivasso** • POChP – leczenie podtrzymujące **Seebri Breezhaler, Spiriva Respimat** oraz **Incruse/Incruse Ellipta** • We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji **Braltus, Spiriva** oraz **Srivasso**, zgodnie z ChPL zarejestrowane **w leczeniu podtrzymującym POChP**	**Ryczałt* lub 30%**	**3,20 – 52,89**

** Tylko w przypadku wskazania: Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV_1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową*

KOSZTY LAMA (201.2) VS LABA (198.0) UWZGLĘDNIAJĄCE ZAOSTRZENIA POCHP

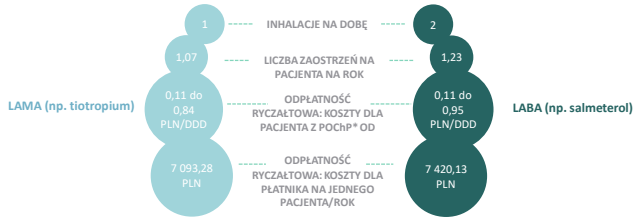
Kalkulacja kosztów LAMA (grupa limitowa 201.2, ryczałt) i LABA (grupa limitowa 198.0, ryczałt) oraz kosztów leczenia zaostrzeń POChP:

	LAMA* ryczałt	LABA ryczałt	Różnica ryczałt vs ryczałt
Średni koszt za DDD z perspektywy płatnika[4, 14-15] [PLN]	3,31	1,80	1,52
Średni roczny koszt na pacjenta z perspektywy płatnika [PLN]	1 208,88	655,83	553,05
Liczba zaostrzeń POChP na pacjenta/rok[13]	1,07	1,23	-0,16
Koszt leczenia zaostrzeń POChP[16] [PLN]	5 499,44	5 499,44	
Średni koszt leczenia zaostrzeń POChP na pacjenta/rok [PLN]	5 884,40	6 764,31	
PORÓWNANIE WYNIKÓW - na 1 pacjenta			
Łącznie koszty leczenia LAMA/LABA i zaostrzeń na pacjenta z POChP z perspektywy płatnika/rok [PLN]	**7 093,28**	**7 420,13**	**-326,86**
PORÓWNANIE WYNIKÓW - na 100 pacjentów			
Łącznie koszty leczenia LAMA/LABA i zaostrzeń na pacjenta z POChP z perspektywy płatnika/rok [PLN]	**709 328**	**742 013**	**-32 686**

*ryczałt (Braltus): 3,31 PLN/DDD (DDD - dzienna dawka dobowa leku ustalona przez WHO)

Zmiana odpłatności pacjenta dla wszystkich leków z grupy LAMA (ryczałt) w porównaniu do leków z grupy LABA (ryczałt) wiąże się z oszczędnościami dla pacjenta oraz dla płatnika wynikającymi z redukcji liczby zaostrzeń POChP.

ANALIZA ZMIANY POZIOMU ODPŁATNOŚCI LAMA (GRUPA LIMITOWA 201.2, RYCZAŁT)

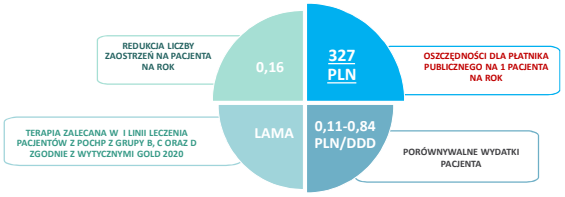


Umożliwienie szerszego dostępu do LAMA dałoby możliwość leczenia zgodnie z wytycznymi, a jednocześnie w sytuacji kiedy pacjent dotychczas leczony LABA byłby leczony LAMA, przyniosłoby to wymierne korzyści.

PODSUMOWANIE

W świetle powyższych rozważań należy podkreślić konieczność aktualizacji polskich wytycznych dotyczących leczenia POChP w oparciu o najnowsze wytyczne GOLD 2020, zgodnie z którymi **leki z grupy LAMA stanowią preferowaną I linię leczenia pacjentów z POChP z grupy B, C oraz D** ze względu na udowodnioną **wyższą skuteczność LAMA względem LABA w zapobieganiu zaostrzeniom** (dłuższy czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia, mniejsza częstość zaostrzeń) oraz zmianę kategorii odpłatności pacjenta. Korzyści wynikające ze zmiany odpłatności pacjenta dla wszystkich leków z grupy LAMA na ryczałt w porównaniu do leków z grupy LABA aktualnie dostępnych na ryczałt przedstawiono na poniższej grafice.

LAMA (ryczałt) vs LABA (ryczałt)



REFERENCJE

1. Chyziak M. POChP w codziennym życiu pacjenta. Termedia: https://www.termedia.pl/pulmonologia/POChP-w-codziennym-zyciu-pacjenta,10309.html; 2. Polskie Towarzystwo Chorób Płuc: http://www.ptchp.org/ ; 3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: https://goldcopd.org/ ; 4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r ; 5. Tashkin D.P. et al., A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease., N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1543-54 6. Maltani A.S., Long-acting muscarinic antagonists., Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8(4):479-501; 7. Karner C. et al., Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease., Cochrane Database Syst Rev. 2014; 7(7): CD009285; 8. Kesten S. et al., Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients., Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(1):127-36; 9. Casaburi R. et al., Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD., Chest. 2005 Mar;127(3):809-17; 10. Vogelmeier C. et al., Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD, N Engl J Med 2011;364:1093-103; 11. Decramer M.L. et al., Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study, Lancet Respir Med 2013; 1: 524–33; 12. Zhou Y. et al., Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N Engl J Med 2017; 377:923-935; 13. Brusasco V., Hodder R., Miravitlles M., Korduckí L., Towse L., Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax. 2003 May;58(5):399-404; 14. WHO: wielkość DDD dla poszczególnych substancji w grupach 201.2 oraz 198.0: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ 15. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według kodów EAN za miesiąc styczeń-marzec 2019 – refundacja apteczna: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dg/7382.html (ostatnie publikowane dane dotyczące liczby refundowanych opakowań): Udziały poszczególnych produktów do wyznaczenia średniej ceny za DDD; 16. Koszty leczenia zaostrzeń POChP: Jahnz-Różyk K., Targowski T., From S. Porównanie kosztów leczenia umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w Polsce w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych. Pol. Pneumonol. Allergol. 2008, 76: 426–431: https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/download/27861/22865 oraz Główny Urząd Statystyczny. Polska – wskaźniki makroekonomiczne. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych – zdrowie: https://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/ do przekalkulowania (tj. zaktualizowania) wykorzystanych z publikacji Jahnz-Różyk kosztów leczenia zaostrzeń POChP do wartości z roku 2019.

CERTARA | EVIDENCE & ACCESS

[1] Poster sponsorowany przez firmę Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.