



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas +
umeclidinium + vilanterolum)
we wskazaniu:

leczenie podtrzymujące przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.11.2018

Data ukończenia: 18 października 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem firmy GSK Services 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. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Chiesi 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. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Chiesi 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. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRR	Europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All wales medicines strategy group
bd	Brak danych
BDP	Dipropionian beklometazonu
BGLY	Bromek glikopironium
BUD	Budezonid
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CAT	Skala oceny nasilenia objawów klinicznych w POChP (ang. Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CUA	Analiza kosztów użyteczności
CVZ	College voor zorgverzekeraars
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
DGL	Departament gospodarki lekami
EAN	Europejski kod towarowy (ang. European Article Number)
EFTA	Europejskie stowarzyszenie wolnego handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. European respiratory society)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FEV1/ t-FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. Forced Expiratory Volume in 1 second)
FF	Furoinian flutykazon
FP	Propionian flutykazonu
FORM	Formoterol
FVC	Pojemność życiowa mierzona w czasie największego wydechu (ang. Forced Vital Capacity)
GMMMG	Greater manchester medicines management group
GUS	Główny urząd statystyczny
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (ang. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

ICS/ wGKS	Wziewne glikokortykosteroidy
IND/INDA	Indakaterol
ITT	Populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)
IS	Istotność statystyczna
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	Długodziałający agoniści receptora β 2-adrenergicznego (ang. Long Acting β 2-Agonists)
LAMA	Długodziałające cholinolityki (ang. Long Acting Muscarinic Antagonists)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. Z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. Zm.)
MD	Różnica średnich (ang. Mean Difference)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. modified Intention To Treat analysis)
mPP	Zmodyfikowana populacja per protocol (ang. modified Population per Protocol)
MTC	Mieszane porównanie pośrednie (ang. Mixed Treatment Comparison)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy fundusz zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHS	National Health Service
OR	Iloraz szans (ang. Odds Ratio)
QALY	Liczba lat życia skorygowana jego jakością (ang. Quality-Adjusted Life Year)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PDE4-inh	Inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (ang. Phosphodiesterase 4 inh bitors)
PKB	Produkt krajowy brutto
PO	Poziom odpłatności
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTChP	Polskie towarzystwo chorób płuc
PTMR	Polskie towarzystwo medycyny rodzinnej
RD	Różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
RCT	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. W sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. Z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SABA	Krótkodziałające leki β 2-agonistyczne (ang. Short Acting β 2-Agonists)
SAL	Salmeterol
SAMA	Krótkodziałające cholinolityki (ang. Short-Acting Muscarinic Antagonist)

SD	Odchylenie standardowe
SGRQ	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych (ang. St. George's Respiratory Questionnaire)
SMC	Scottish medicines consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TDI	Skala nasilenia duszności (ang. Transition Dyspnea Index)
TIO	Tiotropium
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia europejska
UMEC	Bromek umeclidynium
URPLWMIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. O refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Z 2017 r., poz. 1844 z późn. Zm)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. Z 2018 r., poz. 1510, z późn. Zm..)
VI	Wilanterol
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
WMD	Średnia ważona różnica (ang. Weighted mean difference)
w. n.	Wartość należna
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne HTA AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. W sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	66
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	69
6.1.1.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	73
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	76
6.3.	Komentarz Agencji	77
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	84
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	92
Źródła		93
Załączniki		97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.06.2018 r.
przekazujących kopię wniosków wraz z analizami PLR.4600.2905.2018.1.KG

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum), proszek do inhalacji, podzielony, (92 mcg + 52 mcg + 22 mcg)/dawkę inh., kod EAN: 5909991350635
- Wnioskowane wskazanie:
We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Co. Cork
Irlandia

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o. o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

* Na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku wskazanie zarejestrowane leku Trelegy Ellipta obejmowało: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β_2 -agonistą. Natomiast zgodnie ze streszczeniem opinii Committee for Medicinal Products for Human Use z 20 września 2018 r wskazanie dla analizowanej technologii zostało rozszerzone i przyjęło brzmienie: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia

wziwnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą **lub długodziałającym β 2-agonistą w skojarzeniu z długodziałającym antagonistą receptorów muskarynowych** (w celu kontroli objawów i **zapobieganiu zaostrzeń**).

**Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym poziom odpłatności dla produktu leczniczego Trelegy Eliipta w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej [redacted]. Na podstawie obliczeń przedstawionych w AWB wnioskodawcy, zweryfikowanych przez analityków Agencji, poziom odpłatności dla produktu leczniczego Trelegy Eliipta, przy proponowanej cenie zbytu netto, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej [redacted]

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Trelegy Ellipta, proszek do inhalacji, podzielony, (92 mcg + 52 mcg + 22 mcg)/ dawkę inh., kod EAN: 5909991350635
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	R03AL08 Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych
Substancja czynna	fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum
Wnioskowane wskazanie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*
Dawkowanie	Zalecaną i maksymalną dawką jest jedna inhalacja produktu leczniczego Trelegy Ellipta 92 m krogramy/55 mikrogramów/22 mikrogramy raz na dobę, każdego dnia o tej samej porze.
Droga podania	Wziewna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Flutykazonu furoinian/umeclidynium/wilanterol to skojarzenie syntetycznego wziewnego kortykosteroidu, długo działającego antagonisty receptora muskarynowego i długo działającego agonisty receptora beta2-adrenergicznego (ICS/LAMA/LABA). Po inhalacji przez usta, umeclidynium i wilanterol działając miejscowo w drogach oddechowych, w odrębnych mechanizmach, powodują rozszerzenie oskrzeli, a furoinian flutykazonu zmniejsza stan zapalny.</p> <p>Furoinian flutykazonu jest kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Dokładny mechanizm działania furoinianu flutykazonu na objawy POChP nie jest znany. Wykazano, że kortykosteroidy mają szeroki zakres działań na wiele rodzajów komórek (np. eozynofile, makrofagi, limfocyty) i mediatorów (np. cytokin i chemokin) biorących udział w reakcji zapalnej.</p> <p>Umeclidynium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (określanym również jako lek przeciwcholinergiczny). Mechanizm działania rozszerzającego oskrzela umeclidynium polega na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholino z receptorami muskarynowymi w mięśniach gładkich dróg oddechowych. Umeclidynium w warunkach in vitro wykazuje powolną odwracalność wobec podtypu M3 ludzkiego receptora muskarynowego i długi okres działania w warunkach in vivo, po podaniu bezpośrednio do płuc w modelach przedklinicznych.</p> <p>Wilanterol jest wybiórczym, długo działającym agonistą receptora beta2-adrenergicznego (LABA).</p> <p>Farmakologiczne działania agonistów receptora beta2-adrenergicznego, w tym wilanterolu, przynajmniej w części polegają na stymulacji wewnątrzkomórkowej cyklazy adenylowej, enzymu, który katalizuje konwersję adenozyno-trójfosforanu (ATP) do cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej z komórek, zwłaszcza z komórek tucznych.</p>

Źródło: ChPL Trelegy Ellipta

*Na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku wskazanie zarejestrowane leku Trelegy Ellipta obejmowało: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β2-agonistą. Natomiast zgodnie ze streszczeniem opinii Committee for Medicinal Products for Human Use z 20 września 2018 r. wskazanie dla analizowanej technologii zostało rozszerzone i przyjęło brzmienie: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β2-agonistą **lub długodziałającym β2-agonistą w skojarzeniu z długodziałającym antagonistą receptorów muskarynowych** (w celu kontroli objawów i **zapobieganiu zaostrzeń**).

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	15 listopada 2017 (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Trelegy Ellipta jest wskazany do podtrzymującego leczenia u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą (w celu uzyskania skuteczności w kontrolowaniu objawów).*
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania: Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Trelegy Ellipta

*Zgodnie ze streszczeniem opinii Committee for Medicinal Products for Human Use z 20 września 2018 r. wskazanie dla analizowanej technologii zostało rozszerzone i przyjęło brzmienie: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą **lub długodziałającym β 2-agonistą w skojarzeniu z długodziałającym antagonistą receptorów muskarynowych** (w celu kontroli objawów i zapobieganiu zaostrzeń).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Trelegy Ellipta nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie podlegały natomiast produkty lecznicze zawierające te same substancje czynne co produkt Trelegy Ellipta lub pochodne tych samych substancji czynnych. W poniższej tabeli zaprezentowano rekomendacje Prezesa Agencji i opinie Rady Przejrzystości dotyczące produktów leczniczych zawierające substancje czynne wspomniane powyżej, ocenianych we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego. Dodatkowo przedstawiono wyniki oceny Agencji innego produktu złożonego z 3 substancji czynnych należących do tych samych klas leków, które zawiera wnioskowany lek tj LAMA, LABA i ICS – Trimbrow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego + glikopironium). Lek Trimbrow podlegał ocenia Agencji we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące omawianego zagadnienia

Produkt leczniczy	Nr i data wydania	Opinia/Stnowiska RP
Komponenty leku Trelegy		
Incruse (umeklidyniowy bromek)	Stanowisko RP nr 25/2016 z dnia 14 marca 2016 r.	Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Incruse (umeklidyniowy bromek), proszek do inhalacji, podzielony, 55 μ g, 30 dawek, EAN 5909991108953, we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). <u>Uzasadnienie:</u> Bromek umeklidynium (UMEC) jest lekiem z grupy długodziałających antycholinergików (LAMA) z potwierdzoną skutecznością i rekomendowanych w leczeniu POChP (...). W ramach przedłożonych przez wnioskodawcę badań włączonych do analizy klinicznej zostały zidentyfikowane ograniczenia jakości badań. Wszystkie badania zostały przeprowadzone w populacji chorych w wieku co najmniej 40 lat, kiedy to zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią również chorzy młodsi – od 18 roku życia. Należy również zauważyć, iż okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej wynosił najczęściej 24-26 tyg., max 52, co stanowi istotne ograniczenie wiarygodności zewnętrznej dostępnych dowodów naukowych, gdyż brak jest danych dotyczących długookresowej oceny skuteczności, czy bezpieczeństwa jego stosowania w świetle faktu stosowania bromku umeklidynium w sposób przewlekły (...). W modelu wnioskodawcy wpływu refundacji Incruse na budżet uwzględniono scenariusz istniejący oraz nowy w 3 wariantach – minimalnym, podstawowym i maksymalnym. W analizie podstawowej brano pod uwagę koszty związane ze stosowaniem refundowanych długo działających leków należących do grupy limitowej, których wskazania obejmują leczenie podtrzymujące u pacjentów z POChP. Zużycie tych technologii określone zostało w postaci liczby rocznych pacjentoterapii. Do oszacowania wykorzystano dane NFZ dotyczące

Produkt leczniczy	Nr i data wydania	Opinia/Stnowiska RP
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2016 z dnia 15 marca 2016 r.</p>	<p>liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych w latach 2012-2015, które następnie ekstrapolowano czasowo. W tym wariancie podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Incruse spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego [redacted]. Z perspektywy pacjenta podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej wiązać się będzie ze wzrostem wydatków świadczeniobiorcy [redacted].</p> <p>Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Incruse (umeklidyniowy bromek), proszek do inhalacji, 55 µg, 30 dawek, EAN 5909991108953, we wskazaniu do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uznał za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Incruse (umeklidyniowy bromek) na proponowanych we wniosku o refundację warunkach.</p> <p>Umeklidynium charakteryzuje się zbliżoną skutecznością do innych leków z grupy długodziałających antagonistów muskarynowych (LAMA), które refundowane są w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego z glikopironium wskazały na gorszy profil bezpieczeństwa ocenianej terapii: ponad 3-krotnie większą utratę pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych. Ponadto zaobserwowano 2,5-krotnie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, choć wynik ten znajdował się na granicy istotności statystycznej [OR (95% CI) = 2,54 (1,00; 6,40)]. W porównaniu pośrednim względem tiotropium nie stwierdzono występowania pomiędzy technologiami różnic istotnych statystycznie. Ograniczeniem wyżej wymienionych porównań był sposób ich przeprowadzenia, tj. w formie porównania pośredniego, które zawsze wiąże się z występowaniem pewnego błędu systematycznego i wpływa na możliwość wnioskowania na tej podstawie (...).</p> <p>Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej wskazały na większe koszty stosowania umeklidynium niż glikopironium i takie same jak tiotropium (lek bez Handihalera). Wyniki dodatkowej analizy użyteczności kosztów, wskazujące na opłacalność stosowania umeklidynium, były wątpliwe z uwagi na ograniczenia związane z jakością dowodów klinicznych (nieopublikowane badanie), jak i sposobem ich zaimplementowania. Niepewne było założenie, że [redacted] efekt zdrowotny w wysokości 0,1 QALY.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazała, że refundacja leku Incruse wiązałaby się ze zwiększonym obciążeniem finansowym płatnika, przy czym zwiększają się także wydatki z perspektywy pacjenta związane z zakupem leku, co w opinii Prezesa nie było zasadne z uwagi na brak istotnego klinicznie dodatkowego efektu zdrowotnego leku w danym wskazaniu.</p> <p>Jednocześnie Prezes uznał, że z klinicznego punktu widzenia istotne jest zapewnienie lekarzom możliwości doboru leczenia indywidualnie dla pacjenta, wobec czego należałoby rozważyć refundację leku Incruse w celu rozszerzenia panelu opcji terapeutycznych, ale pod warunkiem, że koszty ponoszone zarówno przez pacjenta, jak i przez NFZ na zakup leku nie byłyby wyższe od alternatywnych terapii – zarówno dla pacjenta, jak i płatnika.</p>
<p>Anoro (umeklidyniowy bromek + vilanterol)</p>	<p>Stanowisko RP nr 29/2015 z dnia 23 marca 2015 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 20/2015 z dnia 23 marca 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Anoro we wskazaniu: „W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. Z uwagi na to, że lek zwiększa wydatki pacjenta, wskazano na konieczność redukcja jego ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność leku w omawianym wskazaniu jest dobrze udokumentowana. Jest ona taka sama jak komparatorów. Bezpieczeństwo i cena są porównywalne do nich. Wprowadzenie leku może zmniejszyć wydatki płatnika publicznego. Lek został zarejestrowany w czerwcu 2014 i do tej pory decyzję o jego refundacji podjęto w 7 krajach UE/EFTA.</p> <p>Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Anoro w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także obciążone niepewnością wnioskowanie w odniesieniu możliwych do uzyskania korzyści</p>

Produkt leczniczy	Nr i data wydania	Opinia/Stnowiska RP
		<p>zdrowotnych (i porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa) z objęcia refundacją wnioskowanej technologii, nie zarekomendował finansowania jej ze środków publicznych.</p> <p>Możliwość wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji było ponad trzy i półkrotnie większa niż refundowanego komparatora z grupy LAMA.</p> <p>Przeprowadzona ocena ekonomiczna będąca oszacowaniem i zestawieniem kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem wnioskowanej technologii, wskazała na potencjalnie minimalny efekt zdrowotny, dodatkowo uzyskiwany w populacji obejmującej także pacjentów z łagodną postacią POChP, który należy zestawić z całym realnymi kosztami refundacji leku, w trudnej do oszacowania, a także kontrolowania populacji docelowej.</p> <p>Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika publicznego wydały się być znikome wobec niepewnego dla pacjenta profilu bezpieczeństwa i możliwych kosztów leczenia infekcji dolnych dróg oddechowych (leki, porady ambulatoryjne, hospitalizacje).</p> <p>Prezes zarekomendował ewentualne objęcie refundacją wnioskowanej terapii pod warunkiem zapewnienia monitorowania bezpieczeństwa terapii oraz kontroli całkowitych wydatków z budżetu w ocenianym wskazaniu.</p>
Inne terapie trójlekowe		
Trimbow (beclometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego + glikopirionium)	<p>Stanowisko RP nr 91/2018 z dnia 1 października 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, aerozol inhalacyjny, roztwór, kod EAN: 8025153008156, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem obniżenia ceny leku i pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), gwarantującego koszty leczenia na poziomie niższym od najniższych kosztów terapii trójlekowej najtańszymi dostępnymi produktami leczniczymi, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta. Rada wskazała, iż rozważyć należy również zawężenie populacji do grup chorych, dla których w największym stopniu potwierdzono skuteczność terapeutyczną wnioskowanej technologii, tj. zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest szersze od wskazania rejestracyjnego, które ogranicza stosowanie leku Trimbow do dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego (ICS, ang inhaled corticosteroids) i długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA, ang. long acting β2-agonists).(...) Dowody wysokiej jakości wskazały na porównywalną (z refundowanymi komparatorami) skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii, a jej stosowanie jest zgodne z wytycznymi klinicznymi. Połączenie w jednym inhalatorze trzech stosowanych dotychczas substancji leczniczych istotnie zwiększa komfort terapii z perspektywy pacjenta. Należy jednak dążyć do obniżenia kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii, ponieważ przekraczają one koszty leczenia komparatorami.</p>
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 20/2018 z dnia 4 października 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylając się do Stanowiska Rady uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem, że stosowanie jej nie będzie wiązać się z dodatkowymi kosztami, w porównaniu ze zidentyfikowanymi komparatorami, zarówno po stronie płatnika, jak i pacjenta.</p> <p>Rozważyć należy również zawężenie populacji do grupy chorych, dla których w największym stopniu potwierdzono skuteczność terapeutyczną wnioskowanej technologii, tj. zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

*Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym poziom odpłatności dla produktu leczniczego Trelegy Ellipta w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma uwzględniać [redacted]. Na podstawie obliczeń przedstawionych w AWB wnioskodawcy, zweryfikowanych przez analityków Agencji, poziom odpłatności dla produktu leczniczego Trelegy Ellipta, przy proponowanej cenie zbytu netto, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej [redacted].

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

Na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku wskazanie zarejestrowane leku Trelegy Ellipta obejmowało: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą. Natomiast zgodnie ze streszczeniem opinii Committee for Medicinal Products for Human Use z 20 września 2018 r. wskazanie dla analizowanej technologii zostało rozszerzone i przyjęło brzmienie: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą **lub długodziałającym β 2-agonistą w skojarzeniu z długodziałającym antagonistą receptorów muskarynowych (w celu kontroli objawów i **zapobieganiu zaostrzeżeni**).

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wniosek refundacyjny dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji. Produkt leczniczy Trelegy Ellipta na dzień złożenia wniosku był zarejestrowany w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą (LABA, ang. *long acting β 2-agonists*; w celu uzyskania skuteczności w kontrolowaniu objawów). Natomiast zgodnie ze streszczeniem opinii Committee for Medicinal Products for Human Use z 20 września 2018 r. wskazanie dla analizowanej technologii zostało rozszerzone i przyjęło brzmienie: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą **lub długodziałającym β 2-agonistą w skojarzeniu z długodziałającym antagonistą receptorów muskarynowych** (w celu kontroli objawów i **zapobieganiu zaostrzeżeni**).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Trelegy Ellipta, będzie on dostępny w aptece na receptę [redacted]. Analizy wnioskodawcy nie są w tym zakresie zgodne z wnioskiem, gdyż zgodnie z analizami: ekonomiczną i wpływu na budżet dostarczonymi wraz z wnioskiem poziom odpłatności dla leku [redacted].

Zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, lek stosowany powyżej 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie leku Trelegy Ellipta do nowej grupy limitowej, wskazując na wykazaną w AKL przewagę nad refundowanymi w Polsce schematami leczenia: BUD/FORM oraz UMEC/VI m.in. pod względem poprawy czynności płuc i redukcji zaostrzeń. Dodatkowo we wnioskowanym wskazaniu brak jest refundowanych leków o tej samej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania. W szczególności brak jest w analizowanym wskazaniu innego refundowanego produktu trzyskładnikowego (LABA/LAMA/ICS) podawanego w jednym inhalatorze. W ostatnim czasie ocenie Agencji w zbliżonym wskazaniu podlegał lek Trimbrow, który uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji w zakresie refundacji w ramach odrębnej grupy limitowej.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Komentarz analityków Agencji:

W związku z przeprowadzoną przez Agencję we wrześniu 2018 r. oceną produktu leczniczego Trimbrow (OT.4330.12.2018; terapia trójskładnikowa LABA+LAMA+ICS podawana z jednego inhalatora) poniżej przedstawiono prognozowaną charakterystykę cenową ocenianych leków przy założeniu, iż ceny zbytu netto leków będą zgodne z wnioskowanymi oraz pod warunkiem pozytywnych decyzji refundacyjnych dla obu leków i włączenia ich do wspólnej, nowej grupy limitowej. Należy przy tym zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie produktu leczniczego Trimbrow Trelegy Ellipta.

W ramach oszacowań własnych Agencji przyjęto, iż podstawą limitu w grupie limitowej będzie lek Trelegy Ellipta. Utworzenie wspólnej grupy limitowej dla obu preparatów Należy podkreślić, że dla leku Trimbrow wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS), zgodnie z którym

Tabela 6. Koszt refundacji produktów leczniczych Trelegy Ellipta i Trimbrow pod warunkiem pozytywnych decyzji refundacyjnych dla obu leków i stworzenia dla obu leków wspólnej, nowej grupy limitowej

Nazwa leku	Liczba dni terapii/opakowanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	WD NFZ [zł]	PO	WDS [zł]
Trelegy Ellipta	30						
Trimbrow	45						

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 7. Koszt dnia terapii produktami Trelegy Ellipta i Trimbrow pod warunkiem pozytywnych decyzji refundacyjnych dla obu leków i włączenia leków do wspólnej, nowej grupy limitowej

Nazwa leku	UCZ/dzień [zł]	CHB/dzień [zł]/	CD/dzień [zł]	WD NFZ/dzień [zł]	WDS/dzień [zł]

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WD NFZ – wysokość dopłaty Narodowego Funduszu Zdrowia; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekła obturacyjna choroba płuc 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.

Epidemiologia

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO)¹ określiła liczbę chorych na POChP na 65 mln, a umieralność z powodu POChP określiła na 3 mln osób w skali światowej². Zgodnie z najnowszymi szacunkami WHO w 2016 r. POChP zajmowała trzecią pozycję na liście najczęstszych przyczyn zgonów³.

Zgodnie z danymi zawartymi w „Europejskiej Białej Księdze Płuc”⁴ (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), ok. 5-10% osób w wieku ≥ 40 lat w Europie choruje na POChP. W międzynarodowym badaniu BOLD (ang. *Burden of Obstructive Lung Disease*), rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne kryteria rozpoznania ($FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej), wyniosło około 10% i było zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. W publikacji z polskiej części badania BOLD (Niżankowska-Mogilnicka 2007) podano, iż częstości występowania POChP w badanej populacji, tj. mieszkańców małopolski ≥ 40 roku życia wynosi 22,1%, a częstość występowania POChP w stadium $\geq II$ według GOLD wynosi 10,9%.

Zgodnie z informacjami podanymi w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP), częstość występowania POChP, u badanych powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok. 8,9%. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. Według PTChP obecnie obserwuje się zmniejszanie różnicy w częstości występowania choroby między płciami zgodnej z wyrównywaniem się różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu.

W 2009 roku choroby oznaczone kodami ICD-10 J40-J44⁵ były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. W 1980 roku wskaźnik zgonów wynosił 18,8/100 000 ludności Polski, a w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się i w 2009 r. wyniósł 21/100 000 ludności.

Etiologia i patogenezą

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 oraz uwarunkowania genetyczne.

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 zaleceń PTChP (2014) kryterium diagnostycznym dla obturacji jest obniżenie wskaźnika FEV_1/FVC poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta. Wskaźnik ten musi być oceniany po 20-30 minutach od podania wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400 μg salbutamolu). Według PTChP „często alternatywnie używana do rozpoznawania obturacji wartość FEV_1/FVC mniejsza od 0,70 pomimo swojej prostoty okazała się obarczona błędem. (...) Rzeczywista, fizjologiczna wielkość wskaźnika FEV_1/FVC (lub FEV_1/VC) jest różna dla kobiet i mężczyzn i zmniejsza się z wiekiem. Arbitralne przyjęcie stałej wartości dla dolnej granicy normy tego wskaźnika może skutkować fałszywie ujemnymi wynikami u osób młodych (poniżej 30. r.ż. u kobiet i poniżej 45. r.ż. u mężczyzn), u których według

¹ <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/> (data dostępu: 28.08.2018 r.)

² <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/> (data dostępu: 18.04.2016 r.)

³ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (data dostępu: 18.04.2016 r.)

⁴ <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> (data dostępu: 18.04.2016 r.)

⁵ J40. Zapalenie oskrzeli nieokreślone jako ostre a bo przewlekłe, J41. Proste i śluzowo-ropne przewlekłe zapalenie oskrzeli, J42. Nieokreślone przewlekłe zapalenie oskrzeli, J43. Rozedma, J44. Inne przewlekłe obturacyjne choroby płuc

Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ERS) dolna granica normy wynosi około 0,71-0,74, oraz fałszywie dodatnimi wynikami u osób starszych (powyżej 65. r.ż.), u których dolna granica normy wynosi około 0,63-0,66. Wartość FEV1/FVC (FEV1/VC) równa 0,70 jest w przybliżeniu dolną granicą normy dla osób w wieku 30-45 lat¹.

Objawy choroby (duszność, kaszel i odkrztuszanie plwociny) nie są obecne u wszystkich chorych. Częstość ich występowania rośnie wraz ze stopniem upośledzenia czynności płuc, ale nasilenie nie zawsze koreluje z wynikami spirometrii. Do oceny nasilenia objawów wykorzystuje się specjalne kwestionariusze. Według wytycznych PTChP prostym sposobem oceny nasilenia duszności jest zmodyfikowana skala duszności Medical Research Council – mMRC.

Tabela 8. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC wg zaleceń PTChP 2014

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

Inną skalą wykorzystywaną do oceny nasilenia objawów klinicznych POChP u chorych jest skala CAT (ang. Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test). Składa się ona z ośmiu pytań ocenianych w zależności od stopnia nasilenia poszczególnych objawów. Wynik końcowy mieści się w zakresie od 0 do 40 punktów, a jego wyższa wartość oznacza większy wpływ POChP na codzienne życie chorego.

Tabela 9. Test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc CAT wg zaleceń PTChP 2014

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nigdy nie kaszlę	0 1 2 3 4 5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam zalegania plwociny (śluzu) w oskrzelach	0 1 2 3 4 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione plwociną (śluzem)	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0 1 2 3 4 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej	
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0 1 2 3 4 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0 1 2 3 4 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się pewnie	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie	
Sypiam dobrze	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle	
Mam dużo energii do działania	0 1 2 3 4 5	Nie mam w ogóle energii do działania	
SUMA PUNKTÓW			
WYNIK			

W tabeli poniżej przedstawiono aktualny podział POChP na cztery stopnie zaawansowania, uwzględniające wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela (mierzony wielkością FEV₁ wyrażoną w procentach wartości należnej) opracowany przez Światową Inicjatywę Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) w 2011 roku.

Tabela 10. Klasyfikacja stopni zaawansowania POChP ze względu na wartości FEV₁ wg zaleceń PTChP (2014)

Stopień zaawansowania	Kryteria spirometryczne*
GOLD 1 – postać łagodna	FEV ₁ ≥ 80% wartości należnej
GOLD 2 – postać umiarkowana	80% > FEV ₁ ≥ 50% wartości należnej
GOLD 3 – postać ciężka	50% > FEV ₁ ≥ 30% wartości należnej
GOLD 4 – postać bardzo ciężka	FEV ₁ < 30% wartości należnej

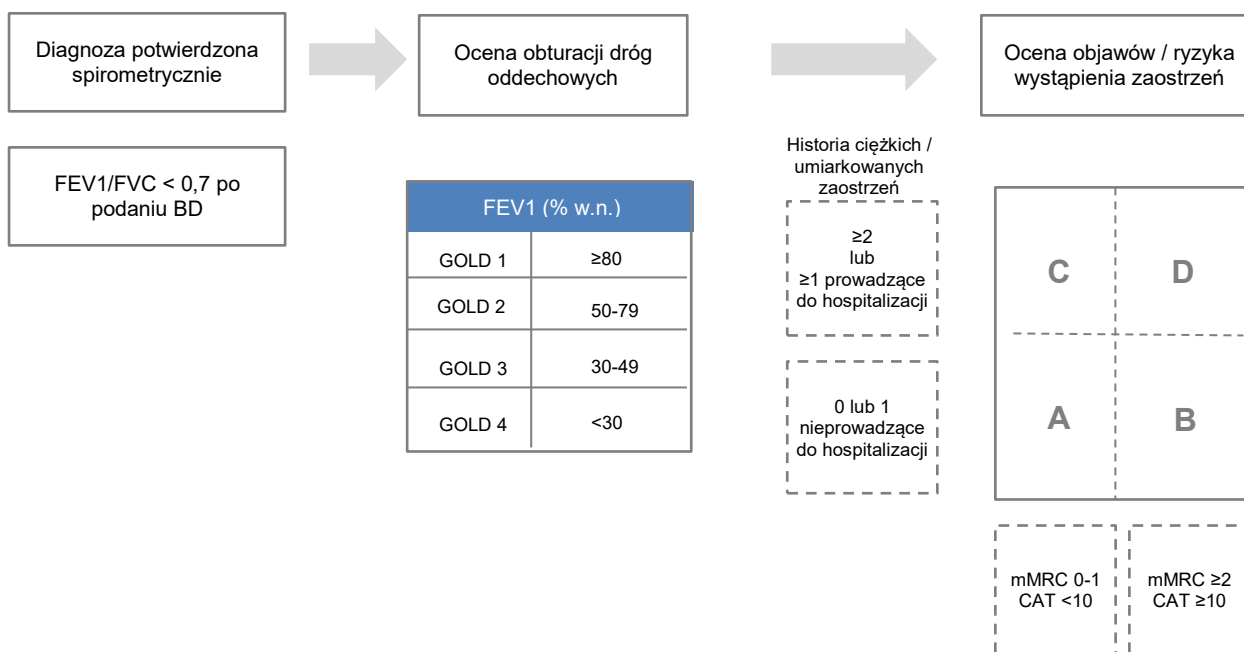
* zawsze obecna obturacja – wartość FEV1/FVC poniżej dolnej granicy normy (właściwej dla płci i wieku pacjenta)

Klasyfikacją zaawansowania POChP zaproponowaną przez GOLD w 2011 r. uwzględniała związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrenia choroby:

- Kategoria A – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – chorzy z niewielką dusznością (mMRC \leq 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT $<$ 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 \geq 50% w.n.) i/lub z najwyżej jednym zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach (mało objawowi z niskim ryzykiem);
- Kategoria B – zazwyczaj GOLD1 lub GOLD2; niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – pacjenci z nasiloną dusznością (mMRC \geq 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT \geq 10) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli (FEV1 \geq 50% w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach (objawowi z niskim ryzykiem);
- Kategoria C – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby – pacjenci z niewielką dusznością (mMRC \leq 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/ co najmniej jedną hospitalizacją z powodu zaostrzenia (mało objawowi z wysokim ryzykiem);
- Kategoria D – zazwyczaj GOLD3 lub GOLD4; wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby – chorzy z nasiloną dusznością (mMRC \geq 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT \geq 10) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli (FEV1 $<$ 50% w.n.) i/lub z \geq 2 zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach/ co najmniej jedną hospitalizacją z powodu zaostrzenia POChP (objawowi z wysokim ryzykiem).

W wytycznych GOLD z 2018 r. zaproponowano udoskonalenie metody z 2011 r., w ramach którego rozdzielono ocenę spirometryczną (stopnie GOLD 1-4) od oceny „ABCD” bazującej na ocenie nasilenia objawów choroby (na podstawie kwestionariuszy mMRC i CAT) oraz historii występowania zaostrzeń – patrz rysunek poniżej.

Rysunek 1. Zmodyfikowana metoda „ABCD” oceny zaawansowania POChP wg wytycznych GOLD 2018



CAT – skala używana do oceny nasilenia objawów klinicznych w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc; FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second); FVC – natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity); mMRC – skala używana do oceny nasilenia duszności; w.n. – wartość należna

Przebieg naturalny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc może trwać kilkadziesiąt lat. Jej progresja oceniana jest szybkością rocznego ubytku FEV1. 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 FEV1 na poziomie powyżej 40 ml rocznie, przy czym u niektórych może być nawet większy niż 100 ml/rok. Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV1 zależy od takich czynników jak: częstota 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 dość dobrze tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wraz z cechami narastającej prawokomorowej niewydolności serca.

Zaostrzenia POChP

Zaostrzenie POChP jest to ostry incydent charakteryzujący się nasileniem objawów ze strony układu oddechowego ponad zwykłą, codzienną zmienność, który zmusza do zmiany dotychczasowego leczenia.

Zaostrzenie definiuje się jako nasilenie objawów utrzymujące się dłużej niż 24 godziny, wymagające modyfikacji leczenia. W wielu badaniach klinicznych zaostrzenia dzieli się na takie, które wymagają: 1) podania leku przeciwbakteryjnego, 2) doustnych steroidów lub 3) leczenia szpitalnego. Przyczyną zaostrzeń są najczęściej zakażenia wirusowe i bakteryjne. Ważną rolę odgrywa także nieprawidłowe stosowanie inhalatorów (lub zaniechanie leczenia). Istotnym czynnikiem ryzyka zaostrzeń jest depresja, która utrudnia radzenie sobie z chorobą, powoduje brak aktywności fizycznej i intelektualnej, nasilając izolację chorego. Podkreśla się, że liczba zaostrzeń wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby, można jednak wyodrębnić grupę chorych, u których dochodzi do częstych zaostrzeń niezależnie od nasilenia zmian (frequent exacerbators).

Zaostrzenia powodują wiele niekorzystnych następstw – nasilają objawy, pogarszają czynność płuc a zmiany te utrzymują się u części chorych bardzo długo. Zaostrzenia pogarszają ponadto jakość życia chorych i rokowanie. Dotyczy to zwłaszcza zaostrzeń wymagających leczenia szpitalnego. Zarówno pobyt na oddziale, jak i około miesięczny okres po wypisaniu ze szpitala, to czas kiedy ryzyko zgonu jest szczególnie wysokie. Właściwe postępowanie z uwzględnieniem wziewnych leków przeciwzapalnych może w istotny sposób ograniczyć ryzyko zaostrzeń – jest to jeden z głównych celów leczenia w POChP.

Leczenie

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 pyły i gazy. W ramach profilaktyki zaleca się oferowanie każdemu choremu z POChP szczepienia 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, przeszczepienie płuc, bronchoskopowe zmniejszenie 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 oraz 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 profilaktyczne 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.

Źródło: Analiza weryfikacyjna (AWA) dla leku Spiolto Respimat (olodaterolum+tiotropium) (OT.4350.7.2016), Jassem 2014, GOLD 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Do dnia zakończenia prac nad analizą nie uzyskano żadnych danych od ekspertów.

Otrzymano natomiast dane z NFZ dotyczące liczby pacjentów, którzy zrealizowali receptę na terapię trójlekową zawierającą LAMA, LABA i ICS, składającą się z co najmniej jednego leku zawierającego dwie substancje w jednym inhalatorze. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: J44.0, J44.1, J44.8, J44.9, u których zrefundowano leki w latach 2015–2017. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J44.0, J44.1, J44.8, J44.9 stosujących terapię trójlekową refundowane przez NFZ w latach 2015–2017

Rozpoznanie	2015	2016	2017
J44.0	4513	4500	5507
J44.1	5831	6017	8141
J44.8	10 399	11 563	14 287
J44.9	19 347	21 020	22 069
Suma	40 090	43 100	50 004

Tabela 12. Substancje czynne najczęściej stosowane w ramach terapii trójlekowych ns podstawie danych NFZ za lata 2015–2017*

Terapia dwulekowa	Lek podawany w osobnym inhalatorze
BECLOMETASONI DIPROPIONAS, FORMOTEROLI FUM	TIOTROPIUM
	GLYCOPYRRONII BROMIDUM
BUDESONIDUM, FORMOTEROLUM	TIOTROPIUM
	GLYCOPYRRONII BROMIDUM
FLUTICASONI PROPIONAS, SALMETEROLUM	TIOTROPIUM
	GLYCOPYRRONII BROMIDUM
INDACATEROLUM, GLYCOPYRRONIUM BROMID.	CICLESONIDUM
	BUDESONIDUM
	FLUTICASONI PROPIONAS
	MOMETASONI FUROAS
OLODATEROLUM, TIOTROPIUM	BUDESONIDUM
	CICLESONIDUM
	FLUTICASONI PROPIONAS
	MOMETASONI FUROAS
UMECLIDINIUM BROMIDE, VILANTEROLUM	BUDESONIDUM
	CICLESONIDUM
	FLUTICASONI PROPIONAS
	MOMETASONI FUROAS

*w zestawieniu pominięto leki stosowane u pojedynczych pacjentów

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w 2017 r. terapię trójlekową, w skład której wchodziły umeclidinium i vilanterolum (substancje czynne wchodzące w skład technologii wnioskowanej) umieszczone w jednym inhalatorze, stosowało 2173 pacjentów. Około 32% (699 pacjentów) z ww. pacjentów stosowało jednocześnie flutykazon w postaci propionianu flutykazonu.

Komentarz analityków Agencji:

Dane uzyskane od NFZ wskazują na trend wzrostowy liczby pacjentów stosujących terapię trójlekową we wskazaniach związanych z POChP. Od 2015 do 2017 r. liczba pacjentów wzrosła o ok. 25%.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ część pacjentów w Polsce (699 osób) w 2017 r. stosowało terapię trójlekową złożoną z podobnych substancji jak terapia wnioskowana: umeklidyny, wilanterolu i fułykazonu (propionian fułykazonu).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 26.09.2018 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (www.g-i-n.net);
- National Institute for Health and Care Excellence, (www.nice.org.uk/guidance);
- National Guideline Clearinghouse Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (www.sign.ac.uk);
- National Health and Medical Research Council, (www.nhmrc.gov.au/);
- Prescrire International, (english.prescrire.org/en);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (kce.fgov.be/);
- New Zealand Guidelines Group, (www.health.govt.nz/);
- Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto przeszukano strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, w tym: Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc: <http://www.ptchp.org/> oraz Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: <https://goldcopd.org/>.

Ze względu na fakt, że najważniejsze zalecenia dotyczące leczenia POChP publikowane są co roku w wytycznych przygotowywanych przez GOLD i stanowią one podstawę przy formułowaniu wytycznych krajowych, w poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze informacje zawarte w wytycznych GOLD, PTChP (Polskie Towarzystwo Chorób Płuc), PTMR/PTChP/KLRwP (Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej/Polskie Towarzystwo Chorób Płuc/Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce) i NICE.

Zgodnie z wytycznymi GOLD z 2018 r. oraz wytycznymi PTChP z 2014 r., 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). W wytycznych GOLD 2018 podział pacjentów na kategorie nasilenia objawów oparto na najnowszej klasyfikacji zaawansowania POChP zawartej w tych wytycznych, a w przypadku polskich wytycznych na pierwotnej klasyfikacji GOLD z 2011 r. (szczegóły w rozdziale 3.2 AWA).

Zarówno w wytycznych GOLD 2018, jak i PTChP 2014 stosowanie trójlekowej terapii LAMA + LABA + ICS jest rekomendowane u chorych z nasilonymi objawami i wysokim ryzykiem zaostrzeń (kategoria D). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi GOLD 2018 terapia trójskładnikowa zalecana jest w \geq II linii leczenia po nieskuteczności schematów LAMA + LABA i/lub LABA + ICS, przy czym terapia LAMA + LABA została wskazana jako terapia preferowana pierwszego rzutu u pacjentów kategorii D. Wytyczne PTChP 2014 uwzględniają możliwość zastosowania terapii trójlekowej już w pierwszej linii leczenia pacjentów kategorii D (wytyczne oparte o zalecenia przedstawione w nieaktualnych już wytycznych GOLD z 2014 r.). Zgodnie z wytycznymi NICE z 2011 r. zaktualizowanymi w 2016 r. oraz ścieżką leczenia POChP rekomendowaną przez NICE (ostatnia aktualizacja w 2018 r.) stosowanie leczenia LAMA + LABA + ICS zaleca się u pacjentów, u których utrzymują się duszności lub występują zaostrzenia pomimo stosowania leczenia LABA + ICS, niezależnie od wartości FEV₁.

Zgodnie z wytycznymi GOLD 2018 wybór konkretnego leku z danej klasy leków stosowanych w leczeniu POChP powinien opierać się na jego dostępności, a także odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz jego preferencjach. Wytyczne NICE w zakresie wyboru leków zalecają uwzględnienie odpowiedzi i preferencji pacjenta, a także potencjału leku redukującego ryzyko zaostrzeń, jego skutków ubocznych oraz kosztów.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>GOLD 2018 (Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono inf.</p>	<p>Proponowane początkowe leczenie stabilnej postaci POChP w zależności od oceny ryzyka zaostrzeń i objawów przedstawiono poniżej.</p> <p>Leczenie stabilnej postaci POChP – kolorem zielonym zaznaczono preferowane leczenie (opracowano na podstawie GOLD 2018)</p> <p>Preferowana terapia – →</p> <p>kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby; kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby; kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby; kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby</p> <p>U pacjentów z dużą rozbieżnością pomiędzy odczuwanym poziomem objawów a stopniem ograniczenia przepływu powietrza zalecana jest dodatkowa ocena.</p> <p>Wybór konkretnego leku z danej klasy leków stosowanych w leczeniu POChP powinien opierać się na jego dostępności, a także odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz jego preferencjach.</p> <p>Terapia trójlekowa LAMA + LABA + ICS jest rekomendowana u pacjentów z najcięższą postacią POChP tj. z nasilonymi objawami i wysokim ryzykiem zaostrzeń (kategoria D), w przypadku braku skuteczności leczenia LAMA + LABA lub LABA + ICS.</p> <p>Preferowaną pierwszą linię leczenia pacjentów z grupy D stanowi połączenie LAMA + LABA, ponieważ wykazuje ono wyższą skuteczność w porównaniu z monoterapią długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela i z leczeniem LABA + ICS w zakresie prewencji zaostrzeń. Dodatkowo pacjenci kategorii D stosujący ICS mają większe ryzyko występowania zapalenia płuc. W przypadku monoterapii preferowanym lekiem pierwszego wyboru jest lek z grupy LABA. U części pacjentów leczeniem pierwszego wyboru może być połączenie LABA + ICS, np. w przypadku historii i/lub uzasadnionego przypuszczenia występowania zespołu nakładania astmy i POChP lub w przypadku stwierdzenia wysokiej liczby eozynofili w krwi (aczkolwiek ten czynnik uzasadniający podawanie ICS jest ciągle przedmiotem debaty).</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>PTChP 2014</p>	<p>Niniejsze zalecenia stanowią adaptację wytycznych GOLD z 2014 r. do warunków polskich.</p> <p>Przy wyborze leczenia farmakologicznego zaleca się uwzględnienie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																				
<p>(Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono inf.</p>	<p>innych objawów POChP oraz ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby.</p> <p>Leczenie stabilnej postaci POChP</p> <table border="1" data-bbox="336 338 1433 786"> <thead> <tr> <th data-bbox="336 338 501 398">Kategoria POChP#</th> <th data-bbox="501 338 807 398">I wybór</th> <th data-bbox="807 338 1129 398">II wybór</th> <th data-bbox="1129 338 1433 398">Leczenie alternatywne[^]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="336 398 501 495">A</td> <td data-bbox="501 398 807 495">Doraźnie: ▪ SAMA ▪ SABA</td> <td data-bbox="807 398 1129 495">▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA i SAMA</td> <td data-bbox="1129 398 1433 495">▪ Teofilina</td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 495 501 562">B</td> <td data-bbox="501 495 807 562">▪ LABA ▪ LAMA</td> <td data-bbox="807 495 1129 562">▪ LAMA i LABA</td> <td data-bbox="1129 495 1433 562">▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina</td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 562 501 658">C</td> <td data-bbox="501 562 807 658">▪ ICS + LABA ▪ LAMA</td> <td data-bbox="807 562 1129 658">▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh ▪ LABA i PDE4-inh</td> <td data-bbox="1129 562 1433 658">▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina</td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 658 501 786">D</td> <td data-bbox="501 658 807 786">▪ ICS + LABA i/lub LAMA</td> <td data-bbox="807 658 1129 786">▪ ICS + LABA i LAMA ▪ ICS + LABA i PDE4-inh ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh</td> <td data-bbox="1129 658 1433 786">▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina</td> </tr> </tbody> </table> <p>[^] Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny</p> <p># kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby; kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby; kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby; kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby.</p> <p>Działanie ww. schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	Kategoria POChP#	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne [^]	A	Doraźnie: ▪ SAMA ▪ SABA	▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA i SAMA	▪ Teofilina	B	▪ LABA ▪ LAMA	▪ LAMA i LABA	▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina	C	▪ ICS + LABA ▪ LAMA	▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh ▪ LABA i PDE4-inh	▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina	D	▪ ICS + LABA i/lub LAMA	▪ ICS + LABA i LAMA ▪ ICS + LABA i PDE4-inh ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh	▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina
Kategoria POChP#	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne [^]																		
A	Doraźnie: ▪ SAMA ▪ SABA	▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA i SAMA	▪ Teofilina																		
B	▪ LABA ▪ LAMA	▪ LAMA i LABA	▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina																		
C	▪ ICS + LABA ▪ LAMA	▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh ▪ LABA i PDE4-inh	▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina																		
D	▪ ICS + LABA i/lub LAMA	▪ ICS + LABA i LAMA ▪ ICS + LABA i PDE4-inh ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh	▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina																		
<p>NICE 2010/2016 i NICE 2018 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono inf.</p>	<p><i>Wytyczne dotyczą pacjentów powyżej 16 r.ż. ze stabilną POChP.</i></p> <p>Celem leczenia preparatami wziewnymi powinno być ograniczenie duszności oraz poprawa w zakresie aktywności fizycznej pacjenta. Terapię należy rozpocząć od zastosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela. Lekiem pierwszego wyboru mogą być również kortykosteroidy. Należy jednak wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko wystąpienia efektów ubocznych (w tym nie zakończonego zgonem zapalenia płuc) u pacjentów z POChP leczonych wziewnymi kortykosteroidami.</p> <p>Skuteczność leków rozszerzających oskrzela nie powinna być oceniana jedynie pod względem czynności płuc, ale zawierać również wiele innych czynników, takich jak poprawa w zakresie: objawów choroby, czynnościach dnia codziennego, wydolności wysiłkowej oraz szybkości łagodzenia objawów.</p> <p>U pacjentów ze stabilną POChP, u których utrzymują się duszności lub występują zaostrzenia pomimo stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli $FEV_1 \geq 50\%$ w. n.: stosowanie LABA lub LAMA; • jeśli $FEV_1 < 50\%$ w. n.: kombinację LABA i ICS w jednym inhalatorze lub stosowanie LAMA. <p>U pacjentów ze stabilną POChP i $FEV_1 \geq 50\%$ w. n., u których utrzymują się duszności lub występują zaostrzenia pomimo stosowania leczenia LABA, należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozważyć stosowanie LABA + ICS w jednym inhalatorze; • rozważyć stosowanie LAMA w połączeniu z LABA, jeśli ICS jest odstawiony lub źle tolerowany. <p>U pacjentów, u których utrzymują się duszności lub występują zaostrzenia pomimo stosowania leczenia LABA + ICS, zaleca się dołączenie LAMA do LABA + ICS, niezależnie od wartości FEV_1.</p> <p>Przy wyborze leków powinno się uwzględnić odpowiedź pacjenta w zakresie objawów i jego preferencje, a także potencjał leku redukujący ryzyko zaostrzeń, jego skutki uboczne oraz koszty.</p> <p><i>Źródło finansowania: NICE</i></p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów</i></p>																				

FEV_1 – natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (parametr mierzony w badaniu spirometrycznym), ICS – glikokortykosteroidy wziewne (*inhaled corticosteroids*), LABA – długodziałający β_2 -agonista / β_2 -mimetyk (ang. *long acting beta agonists*), LAMA – długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. *long-acting muscarinic antagonist*), PDE4-inh – inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (ang. *phosphodiesterase 4 inhibitors*), POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, SABA – krótkodziałający β_2 -agonista (ang. *short acting beta agonists*), SAMA – krótko działający antagonist receptorów muskarynowych (ang. *short-acting muscarinic antagonist*), w. n. – wartość należna, PTMR/PTChP/KLRwP – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej/Polskie Towarzystwo Chorób Płuc/Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce) 2015

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie przygotowywania analizy weryfikacyjnej nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

3.5. Refundowane technologie medyczne

W analizie przyjęto, iż leki złożone z kilku substancji czynnych podawanych z jednego inhalatora będą zapisywane z użyciem symbolu “/”, natomiast terapie złożone z kilku substancji podawanych z osobnych inhalatorów będą zapisywane z użyciem symbolu “+”.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r.poz. 67), obecnie w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- z grupy ICS:
 - beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon (200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole);
 - budezonid (200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach);
 - budezonid, flutykazon (200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach);
 - budezonid, flutykazon (200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach);
- z grupy LAMA:
 - glikopirionium, tiotropium, umeclidynium (201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe);
- z grupy LABA:
 - formoterol, indakaterol, salmeterol (198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe);
- z grupy LAMA/LABA (inhalator złożony):
 - indakaterol/glikopirionium, olodaterol/tiotropium, umeclidynium/wilanterol (201.3, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu);
- z grupy ICS/LABA:
 - budezonid/formoterol, propionian flutykazonu/salmeterol (199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach);
 - beklometazon/formoterol, budezonid/formoterol, propionian flutykazonu/salmeterol (199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach);
 - beklometazon/formoterol, budezonid/formoterol, propionian flutykazonu/salmeterol (199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach).

Szczegóły dotyczące refundacji ww. substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Koszt refundacji substancji czynnych z grupy ISC, LAMA, LABA, LAMA/LABA i ICS/LABA we wnioskowanym wskazaniu

Substancja	DDD	UCZ [zł]/DDD	CHB [zł]/DDD	WLF [zł]/DDD	PO	WDŚ [zł]/DDD
198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe						
Formoterolum (aerozol inhalacyjny)	24 µg	1,69	1,78	1,91	ryczałt	0,20
Formoterolum (proszek do inhalacji)	24 µg	1,58 – 2,92	1,66 – 3,06	1,89 – 2,54	ryczałt	0,11 – 1,36
Indacaterolum (proszek do inhalacji)	150 µg	1,63 – 3,12	1,71 – 3,28	1,91	30%	0,61 – 2,26
Salmeterolum (aerozol inhalacyjny)	100 µg	1,72 – 2,08	1,80 – 2,18	1,91	ryczałt	0,32 – 0,70

Substancja	DDD	UCZ [zł]/DDD	CHB [zł]/DDD	WLF [zł]/DDD	PO	WDŚ [zł]/DDD
Salmeterolum (proszek do inhalacji)	100 µg	1,61 – 2,14	1,69 – 2,25	1,91	ryczałt	0,12 – 0,76
199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach						
Budesonidum + Formoterolum (proszek do inhalacji)	4 UD	4,19	4,40	3,59	ryczałt	1,63
Fluticasoni propionas + Salmeterolum (aerazol wziewny)	4 UD	2,60	2,73	2,40	ryczałt	0,80
Fluticasoni propionas + Salmeterolum (proszek do inhalacji)	2 UD	1,94 – 2,79	2,04 – 2,93	2,40	ryczałt	0,11 – 0,99
199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach						
Beclometasonum + Formoterolum	4 UD	3,50	3,68	3,68	ryczałt	0,45
Budesonidum + Formoterolum	4 UD	3,61 – 4,29	3,80 – 4,51	3,68	ryczałt	0,66 – 1,65
Fluticasoni propionas + Salmeterolum (aerazol inhalacyjny)	4 UD	2,54 – 3,39	2,67 – 3,56	3,07	ryczałt	0,12 – 1,01
Fluticasoni propionas + Salmeterolum (proszek do inhalacji)	2 UD	2,53 – 3,59	2,65 – 3,77	3,07	ryczałt	0,11 – 1,23
199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach						
Beclometasonum + Formoterolum	4 UD	3,50	3,68	3,70	ryczałt	0,44
Budesonidum + Formoterolum	2 UD	3,14 – 3,68	3,29 – 3,86	3,70	ryczałt	0,15 – 0,72
Fluticasoni propionas + Salmeterolum (aerazol inhalacyjny)	4 UD	3,10 – 4,76	3,25 – 5,00	3,70	ryczałt	0,11 – 1,86
Fluticasoni propionas + Salmeterolum (proszek do inhalacji)	2 UD	3,13 – 5,17	3,29 – 5,43	3,70	ryczałt	0,14 – 2,29
200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole						
Beclometasonum	800 µg	0,58 – 1,16	0,61 – 1,22	0,79 – 1,22	ryczałt	0,11 – 0,39
Budesonidum (aerazol inhalacyjny)	800 µg	1,06	1,11	1,22	ryczałt	0,20
Budesonidum (proszek do inhalacji)	800 µg	1,04 – 1,42	1,09 – 1,50	1,22	ryczałt	0,16 – 0,67
Ciclesonidum (aerazol inhalacyjny)	160 µg	1,04 – 1,47	1,10 – 1,55	1,22	ryczałt	0,11 – 0,68
Fluticasonium (aerazol inhalacyjny)	600 µg	2,26 – 2,70	2,37 – 2,84	1,22	ryczałt	1,45 – 2,30
Fluticasonium (proszek do inhalacji)	600 µg	2,03 – 3,78	2,13 – 3,97	1,22 – 2,44	ryczałt	0,61 – 3,82
200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach						
Budesonidum	1,5 mg	7,87 – 19,24	8,27 – 20,20	9,77 – 19,54	ryczałt	0,48 – 4,63
200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach						
Budesonidum	1,5 mg	6,80 – 8,60	7,14 – 9,03	8,53	ryczałt	0,48 – 2,37
Fluticasonium	1,5 mg	8,98	9,43	8,53	ryczałt	3,68
200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach						
Budesonidum	1,5 mg	4,92 – 6,11	5,17 – 6,41	6,02	ryczałt	0,24 – 1,48
		4,92 – 4,97	5,17 – 5,22	6,02	30%	1,81 – 1,86
Fluticasonium	1,5 mg	5,45	5,73	6,02	ryczałt	0,80
201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe						
Glycopyrronii bromidum	44 µg	3,55	3,72	3,42	30%	1,76
Tiotropii bromidum (proszek do inhalacji)	10 µg	1,58 – 2,84	1,66 – 2,99	1,90 – 3,42	ryczałt	0,06 – 0,83
					30%	0,57 – 1,35
Tiotropii bromidum (roztwór do inhalacji)	5 µg	4,03	4,23	3,42	30%	2,27
Umeclidinii bromidum	55 µg	3,55	3,72	3,42	30%	1,76

Substancja	DDD	UCZ [zł]/DDD	CHB [zł]/DDD	WLF [zł]/DDD	PO	WDŚ [zł]/DDD
201.3, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu						
Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum	1 UD	5,94	6,24	6,66	30%	2,15
Olodaterolum + Tiotropii bromidum	2 UD	5,80	6,09	6,66	30%	2,00
Umeclidinii bromidum + Vilanterolum	1 UD	5,95	6,24	6,66	30%	2,15

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; DDD – definiowana dawka dobową; UD – dawka jednostkowa (ang. unit dose)

Do pozostałych leków refundowanych w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, należących do innych grup farmakoterapeutycznych niż LAMA, LABA i ICS należą:

- teofilina (203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu);
- montelukast (204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych);
- fenoterol/ipratropium, ipratropium (201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu).

Szczegółową charakterystykę refundacyjną poszczególnych leków przedstawiono w Zał. 5 do AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca wskazał, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia POChP GOLD 2018 głównym komparatorem dla ocenianej technologii medycznej powinny być terapie skojarzone składające się z refundowanych w Polsce preparatów LAMA, LABA i ICS. Wnioskodawca wskazał, że stosowanie powyższej terapii trójskładniowej przy użyciu trzech różnych inhalatorów jest bardzo mało prawdopodobne ze względu na uciążliwość takiego leczenia dla pacjenta oraz aktualne wytyczne praktyki klinicznej, według których celem leczenia POChP powinna być poprawa *compliance*, której sprzyja ograniczenie liczby używanych inhalatorów. W związku z powyższym wnioskodawca ograniczył się do preparatów LAMA, LABA i ICS podawanych w jednym lub dwóch inhalatorach.

W ramach dostarczonego przez wnioskodawcę raportu (rozdz. 5 APD) przeprowadzono wstępną analizę kliniczną poprzedzoną przeglądem niesystematycznym, której celem była ocena możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trelegy Elipta (flutykazon furoinian, umeclidyna i wilanterol; FF/UMEC/VI) z innymi terapiami trójskładniowymi stosowanymi w analizowanym wskazaniu. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednio FF/UMEC/VI z innymi terapiami trójskładniowymi, ani badań umożliwiających porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną metodą Buchera. W związku z powyższym wnioskodawca na metodę porównania w analizie klinicznej wybrał porównanie pośrednie MTC (ang. *Mixed Treatment Comparison*). Spośród potencjalnych opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce wnioskodawca jako komparatory wybrał te leki, dla których istnieją dowody naukowe oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo terapii.

Analizowaną technologię porównano ponadto z innym preparatem trójskładniowym zawartym w jednym inhalatorze zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu, z którym możliwe jest porównanie metodą MTC – produktem leczniczym Trimbrow (dipropionian beklometazonu, formoterol i bromek glikopirionium), który również stanowił przedmiot oceny Agencji w 2018 r.

Jako komparatory dodatkowe w analizie wnioskodawcy uwzględniono także dwa preparaty dwulekowe, z którymi możliwe jest porównanie bezpośrednio: preparat zawierający budesonid i formoterol (BUD/FORM) oraz preparat zawierający umeclidynium i wilanterol (UMEC/VI).

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Grupa	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Komparatory główne			
ICS/LABA + LAMA	FP/SAL + TIO	Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia POChP GOLD 2018 głównym komparatorem dla ocenianej technologii medycznej powinny być terapie składające się z refundowanych w Polsce preparatów LAMA, LABA i ICS. W związku z małym prawdopodobieństwem stosowania trzech leków z tych grup w trzech oddzielnych inhalatorach jako komparatory wybrano leczenie z zastosowaniem LAMA, LABA i ICS w jednym lub dwóch inhalatorach. Spośród opisanych powyżej opcji terapeutycznych, jako komparatory, wybrano te, dla których istnieją dowody naukowe w leczeniu POChP.	Wybór terapii trójlekowych (LABA+LAMA+ICS) dostępnych w dwóch inhalatorach jako komparatorów należy uznać za prawidłowy – zgodny z obecną praktyką kliniczną. Jednakże zdaniem analityków Agencji wybór ten jest niepełny. Obecnie w Polsce refundowane są produkty umożliwiające stosowanie terapii trójlekowej z 3 inhalatorów. Ponadto [REDAKTOWANE] Należy wskazać, iż wytyczne kliniczne zalecają stosowanie leków z grup LAMA, LABA i ICS bez wskazywania konkretnych substancji. Ograniczenie na wstępie komparatorów do leków, dla których odnaleziono dowody naukowe w leczeniu POChP w opinii analityków Agencji stanowi pewnego rodzaju uproszczenie metodologiczne. Wstępne założenia powinny uwzględniać jako komparatory wszystkie dostępne dla polskich pacjentów terapie trzylekowe.
	FP/SAL + BGLY		
	BUD/FORM + TIO		
	BDP/FORM + TIO		
	BDP/FORM + BGLY		
Komparatory dodatkowe			
ICS/LABA/LAMA	BDP/FORM/BGLY	W Polsce brak jest opcji trójskładnikowej w jednym inhalatorze. Dopuszczenie do obrotu na terenie EU posiada produkt leczniczy Trimbow (BDP/FORM/BGLY). Biorąc pod uwagę fakt, że zarówno oceniana technologia, jak i produkt leczniczy Trimbow stanowią innowacyjne połączenie trzech leków z grup LAMA, LABA i ICS w jednym inhalatorze uznano, że BDP/FORM/BGLY będzie właściwym komparatorem dla ocenianej technologii.	Wybór uznano za zasadny. Lek Trimbow stanowiący terapię trójlekową składający się z substancji BDP/FORM/BGLY stanowił w ostatnim czasie przedmiot oceny Agencji. W przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej oba leki prawdopodobnie znajdą się w ramach tej samej grupy limitowej.
ICS/LABA	BUD/FORM	Wybór komparatorów dodatkowych został podyktowany dostępnością dowodów naukowych umożliwiających porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa z analizowaną technologią.	Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej GOLD 2018 przedstawione komparatory zalecane są do stosowania we wcześniejszej linii leczenia u pacjentów chorych na POChP z grupy D. Wybór uznano za zasadny jedynie celem uzasadnienia dla włączenia leku do nowej grupy limitowej.
LAMA/LABA	UMEC/VI		

BDP – dipropionian beklometazonu; BGLY – bromek glikopironium; BUD – budezonid; FORM – formoterol; FP - propionian flutykazonu; ICS – glikokortykosteroidy wziewne (*inhaled corticosteroids*); LABA – długodziałający β 2-agonista/beta-2 mimetyk (*long-acting β 2 agonist*); LAMA – długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (*long-acting muscarinic antagonist*); SAL – salmeterol; TIO – tiotropium; UMEC – umeclidinium; VI – vilanterol

Komentarz Agencji:

Najnowsze wytyczne kliniczne GOLD 2018 u pacjentów z grupy D (≥ 1 zaostrzenie prowadzące do hospitalizacji oraz mMRC ≥ 2 i CAT ≥ 10) zalecają w pierwszej kolejności terapię LAMA + LABA, alternatywnie LABA + ICS. W przypadku braku poprawy lub występowania zaostrzeń zalecana jest terapia trójlekowa LAMA+LABA+ICS. Wytyczne NICE (2010/2016 i 2018) zalecają LAMA+LABA+ICS, u pacjentów u których utrzymują się duszności lub występują zaostrzenia pomimo stosowania leczenia LABA + ICS, niezależnie od wartości FEV₁. Jako alternatywę dla terapii trójlekowej wytyczne NICE wskazują roflumilast lub teofilinę (wyłącznie u pacjentów z brakiem poprawy po użyciu krótko- i długo działających leków rozszerzających oskrzela lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do ich stosowania).

Obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden preparat umożliwiający podanie terapii trójskładnikowej LAMA+LABA+ICS z jednego inhalatora. Jednakże refundowane są produkty umożliwiające zastosowanie terapii trójlekowej LAMA+LABA+ICS z użyciem dwóch lub trzech inhalatorów. Produkt leczniczy Trelegy Ellipta

w przypadku objęcia go refundacją może być alternatywną dla terapii trójlekowej stosowanej z dwóch lub trzech inhalatorów.

W ostatnim czasie ocenie Agencji podlegał produkt leczniczy Trimbow, umożliwiający stosowanie terapii bromkiem glikopironium, budezonidem i formoterolem (BGLY/BUD/FORM) z jednego inhalatora. Wnioskowane wskazanie dla ww. produktu brzmiało:

[REDAKTOWANE] Wnioskodawca w ramach przedłożonych analiz wskazał jako komparator dla leku Trimbow:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wybór komparatorów dla leku Trelegy Ellipta jest w dużej mierze [REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę powyższe analitycy Agencji uznali wybór komparatorów dla produktu leczniczego Trelegy Ellipta za zasadny, aczkolwiek wskazano na kilka wątpliwości, szczególnie w zakresie braku porównania z terapią trójlekową z zastosowaniem produktów wchodzących w skład leku Trelegy Ellipta, podawanych w dwóch lub trzech inhalatorach. Komparatorami wybranymi przez wnioskodawcę były interwencje, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej było przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii lekiem złożonym Trelegy Eliipta (furoinian flutykazonu + umeclidyna + wilanterol) stosowanej w ramach leczenia podtrzymującego u osób dorosłych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli choroby pomimo stosowania wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z długodziałającym β 2-agonistą.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy głównej efektywności klinicznej oraz kryteria ich wykluczenia.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych oraz badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo leczenia wziewnymi kortykosteroidami w skojarzeniu z długodziałającym B2-agonistą (ICS + LABA). W przypadku braku badań spełniających kryteria włączenia dla populacji do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej lub w populacji ogólnej z POChP.	-	Populacja docelowa w dniu złożenia wniosku była zgodna z populacją, dla której lek był zarejestrowany i populacją wnioskowaną. Jednakże biorąc pod uwagę opinię CHMP z dnia 20.09.2018 r. populacja stanowiąca przedmiot AKL nie jest zgodna z populacją, dla której lek jest zarejestrowany oraz populacją wnioskowaną. Warto jednak nadmienić, iż w kryteriach włączenia uwzględniono możliwość włączenia do analizy badań dotyczących populacji szerszej niż wnioskowana.
Interwencja	<u>Trelegy Eliipta</u> Dawkowanie zgodne z zapisami ChPL tj. jedna inhalacja raz na dobę (uwzględniono dawki dostarczone).	-	-
Komparatory	Terapie trójlekowe prowadzone z zastosowaniem nie więcej niż dwóch inhalatorów. Poniżej wymieniono terapie, dla których odnaleziono dowody naukowe. KOMPARATOR GŁÓWNY: ICS/LABA + LAMA: FP/SAL + TIO (920/94 μ g lub 930/90 μ g lub 880/84 μ g*) + (5 μ g lub 10 μ g) FP/SAL + BGLY (920/94 μ g lub 930/90 μ g lub 880/84 μ g*) + (44 μ g) BDP/FORM + TIO (338,4/20 μ g lub 355,4/20,4) + (5 μ g lub 10 μ g) BUD/FORM + TIO (640/18 μ g) + (5 μ g lub 10 μ g) KOMPARATORY DODATKOWE:	-	Nie uwzględniono komparatora, którym jest terapia trójlekowa tymi samymi substancjami czynnymi co w leku Trelegy Eliipta, ale stosowanymi z dwóch inhalatorów. Wnioskodawca wskazał, iż w Polsce nie jest refundowana terapia skojarzona z zastosowaniem FF/VI. Szczegółowy komentarz dotyczący braku przedstawienia w analizie porównania FF/UMEC/VI vs FF/VI + UMEC przedstawiono w rozdziale 4.2.2.1. Ponadto nie uwzględniono

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>ICS/LAMA/LABA: BDP/FORM/BGLY (348/20/44 µg)</p> <p>LAMA/LABA: UMEC/VI (55/22 µg)</p> <p>ICS/LABA: BUD/FORM (640/18 µg)</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, planowano włączać badania randomizowane z dowolnym komparatorem, które umożliwiły wykonanie porównania pośredniego.</p>		<p>innych terapii trójlekowych zawierających leki z grup: LAMA, LABA, ICS stosowanych z trzech inhalatorów oraz z dwóch inhalatorów ale dla połączeń LABA/LAMA + ICS, pomimo iż takie terapie są również refundowane w Polsce.</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p>Badania uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych niżej punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynność płuc: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowych, ○ odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych, • jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana wyniku ogólnego SGRQ względem wartości wyjściowych, ○ odsetek pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego w ocenie SGRQ o ≥ 4 pkt względem wartości wyjściowych, ○ zmiana wyników w poszczególnych domenach w ocenie SGRQ względem wartości wyjściowych, ○ zmiana wyniku ogólnego w ocenie CAT, DAQ, GRCCS i GRCAL, • kontrola objawów choroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ średnia roczna częstość zaostrzeń w stopniu co najmniej umiarkowanym, ○ odsetek pacjentów z zaostrzeniem wymagającym hospitalizacji, ○ zmiana odsetka dni wolnych od leczenia ratunkowego względem wartości wyjściowych, ○ zmiana użycia terapii ratunkowych względem wartości wyjściowych, ○ zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI względem wartości wyjściowych, ○ odsetek pacjentów ze wzrostem wyniku ogólnego w ocenie TDI o ≥ 1 pkt względem wartości wyjściowych, ○ odsetek pacjentów z zaostrzeniami bez względu na stopień nasilenia, ○ prawdopodobieństwo pierwszego zaostrzenia, ○ wynik ogólny i w poszczególnych domenach w ocenie E-RS, ○ zatrzymanie zwykłych aktywności przez objawy, ○ budzenie się w nocy z powodu POChP, • bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenia niepożądane ogółem, ○ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, ○ utrata z badania, ○ utrata z powodu AE, ○ zgony, ○ zapalenie płuc, 	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> o zdarzenia kardiowaskularne, o szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym, • badania z okresem interwencji ≥ 12 tyg. • badania opisujące efektywność rzeczywistą, • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których jako interwencję stosowano również ćwiczenia fizyczne, • badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego i/lub raportu z badania (bez publikacji pełnotekstowej), • analizy zbiorcze, • badania porównujące interwencję jedynie z PLC. 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej. 	-	Wnioskodawca dokonał zawężenia kryteriów włączenia do badań opublikowanych, co uniemożliwia włączenie do AKL badań, których wyniki przedstawiono wyłącznie na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych. Jednakże dokonał przeszukania rejestrów badań klinicznych i przedstawił wyniki z nich pochodzące.

AKL – analiza kliniczna,

* Podane dawki leków dostępne są w leku Seretide, który nie jest zarejestrowany w terapii POChP, ale jest refundowany w tym wskazaniu.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 22.01.2018 r. (wyszukiwanie powtórzone 20 kwietnia 2018 r.) wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu w medycznych bazach danych: Medline przez PubMed, Embase i Cochrane Library. Strategię wyszukiwania skonstruowano z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących analizowanej populacji, interwencji oraz komparatorów.

Ponadto wnioskodawca przeszukał serwisy internetowe towarzystw naukowych, rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu) oraz strony producentów leków.

W celu dokonania poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca dokonał przeszukania stron internetowych urzędów i agencji ds. leków: EMA (European Medicines Agency), ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków), MHRA (Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych), FDA (Food and Drug Administration), The U.S. National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register i URPLWMIPB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

W opinii analityków Agencji zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę jest wystarczający do odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do AKL oraz jest zgodny z wytycznymi HTA AOTMiT. Strategia wyszukiwania zapewniała odpowiednią czułość wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących terapii trójlekowej złożonej z wziewnego glikokortykosteroidu – furoinanu flutykazonu, długodziałającego β_2 -agonisty – wilanterolu i długodziałającego antagonisty receptorów muskarynowych – umeclidyny. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 3 sierpnia 2018 roku. W wyniku własnego wyszukiwania nie odnaleziono innych badań dotyczących stosowania terapii skojarzonej ICS/LAMA/LABA w terapii POChP.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań wtórnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych odpowiadających przyjętym przez wnioskodawcę kryteriom włączenia.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych odnaleziono 23 RCT, opisane w 66 publikacjach. Dwa z odnalezionych badań dotyczyły terapii FF/UMEC/VI (terapia wnioskowana była porównana do terapii dwulekowych: BUD/FORM i UMEC/VI), a 8 badań dotyczyło skuteczności przyjętych w ramach AKL komparatorów (w tym 3 badania dotyczące leku Trimbrow). Żadne z tych badań nie spełniało kryteriów włączenia do analizy w zakresie porównania technologii wnioskowanej z wybranymi komparatorami. Terapie trójlekowe w odnalezionych badaniach stosowano w schematach dawkowania zgodnych z ChPL.

Pozostałe 13 odnalezionych przez wnioskodawcę badań RCT posłużyło budowie sieci przejść dla porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MTC. Komparatorami służącymi do budowy przejść były terapie dwulekowe: BDP/FORM, FP/SAL, INDA/BGLY oraz monoterapia TIO.

Akronimy badań RCT wraz z określeniem technologii w nich porównywanych przedstawiono w tabeli poniżej. Podkreśleniem wyróżniono badania dotyczące wnioskowanej interwencji. Pogrubioną czcionką przedstawiono badania dotyczące wybranych przez wnioskodawcę komparatorów głównych, natomiast pochyłą czcionką dodatkowo badania dotyczące leku Trimbrow, stanowiącego terapię trójlekową podawaną z jednego inhalatora, która w ostatnim czasie podlegała ocenie Agencji.

Wnioskodawca nie odnalazł badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanego leku.

Tabela 17. Badania włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy

Akronim badania	Porównywane grupy leków	Porównywane technologie
FULFIL	ICS/LAMA/LABA vs ICS/LABA	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM
IMPACT	ICS/LAMA/LABA vs LAMA/ICS	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI
TRILOGY	ICS/LAMA/LABA vs ICS/LABA	BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM
TRINITY	ICS/LABA/LAMA vs ICS/LABA +LAMA vs LAMA	BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM + TIO vs TIO
TRIBIUTE	ICS/LABA/LAMA vs LAMA/LABA	BDP/FORM/BGLY vs INDA/BGLY
SECURE-1	ICS/LABA + LAMA vs LAMA	BUD/FORM + TIO vs TIO
CLIMB		FP/SAL + TIO vs TIO
OPTIMAL		
GLISTEN	ICS/LABA + LAMA vs ICS/LABA + LAMA vs ICS/LABA	FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO vs FP/SAL
Cazzola 2007	ICS/LABA + LAMA vs ICS/LABA vs LAMA	FP/SAL + BGLY vs FP/SAL vs TIO
Calverley 2010	ICS/LABA vs ICS/LABA	BDP/FORM vs BUD/FORM
Maleki-Yazdi 2014	LAMA/LABA vs LAMA	UMEC/VI vs TIO
Decramer 2014		
Decramer 2014		
Kerwin 2017		
Singh 2015	LAMA/LABA vs ICS/LABA	UMEC/VI vs FP/SAL
INSPIRE	ICS/LABA vs LAMA	FP/SAL vs TIO
FUTURE	ICS/LABA vs ICS/LABA	BDP/FORM vs FP/SAL
SPARK	LABA/LAMA vs LAMA	INDA/BGLY vs TIO
SHINE		
FLAME		
LANTERN	LABA/LAMA vs ICS/LABA	INDAL/BGLY vs FP/SAL
ILLUMINATE		

Większość wyników przedstawionych w AKL dotyczy porównania wnioskowanej interwencji z dodatkowymi komparatorami obejmującymi terapie dwulekowe. W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki porównania z komparatorami uznanymi w analizie wnioskodawcy jako komparatory główne (terapię trójlekową ICS/LABA + LAMA).

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Do analizy wnioskodawcy włączono 23 badania RCT, które posłużyły do opracowania metaanalizy sieciowej. W tabelach poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań produktu leczniczego Trelegy Eliipta oraz komparatorów głównych (8 badań). Ponadto zamieszczono podsumowanie analizy homogeniczności powyższych badań pod względem momentu oceny punktów końcowych. Szczegółowy opis wskazanych badań znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.

Do badań przedstawionych poniżej włączono od 90 do 6221 pacjentów (dane dla grup spełniających kryteria włączenia do analizy). W większości badań zastosowano zaślepienie pacjentów i personelu najczęściej z wykorzystaniem metody double-dummy, jedynie w badaniu SECURE-1 nie zastosowano zaślepienia. Okres obserwacji w badaniach wahał się od 12 do 52 tygodni. Wszystkie badania oprócz badania OPTIMAL poprzedzone były okresem run-in, trwającym od 1 do 2 tygodni. We wszystkich badaniach testowano hipotezę superiority. W przypadku badania GLISTEN i TRINITY testowano również hipotezę non-inferiority dla porównań trzylekowych terapii.

Populacje w poniższych badaniach różniły się w zakresie stopnia nasilenia choroby i wcześniejszej terapii ICS/LABA. W badaniach uczestniczyli pacjenci o zróżnicowanym stopniu nasilenia obturacji – od łagodnego do bardzo ciężkiego, jednakże większość stanowili chorzy z nasileniem od umiarkowanego do ciężkiego. Terapię ICS/LABA otrzymało od 25% do 75% w poszczególnych grupach.

Tabela 18. Charakterystyka populacji w badaniach RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji oraz głównych komparatorów

Badanie	Porównywane technologie	Liczebność populacji	Osoby aktualnie palące %	Pacjenci z ≥ 1 zaostrzeniem	Obturacyja wg GOLD %				POChP		Wcześniejsze terapia ICS + LABA
					1	2	3	4	Średni FEV1 (ml)	FEV1 % wartości należnej	
FULFIL	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	911 vs 899	44 vs 44	66 vs 65	10	67	22	1	1,3 vs 1,3*	45,5 vs 45,1*	29 vs 29
IMPACT	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	4151 vs 2070	35 vs 35	ok. 100 vs ok. 100	<1	36	48	15	1,3 vs 1,3*	45,7 vs 45,4	27 vs 25
OPTIMAL	FP/SAL + TIO vs TIO	156 vs 145	27 vs 32	100 vs 100	bd				1,1 vs 1,1*	42,1 vs 42,2	52 vs 46
Cazzola 2007	FP/SAL + BGLY vs FP/SAL vs TIO	30 vs 30 vs 30	93 vs 83 vs 80	bd	0		100		bd	36,9 vs 38,5 vs 39,0	bd
GLISTEN	FP/SAL + BGLY vs FP/SAL + TIO vs FP/SAL	257 vs 258 vs 257	65 vs 64 vs 64	35 vs 36 vs 34	0	68	32	0	1,5 vs 1,5 vs 1,6*	57,4 vs 56,9 vs 57,4	56 vs 60 vs 59
SECURE-1	BUD/FORM + TIO vs TIO	287 vs 290	bd	100 vs 100	0	7	75	18	bd	35,8 vs 37,0	bd
CLIMB		331 vs 329	46 vs 42	100 vs 100	0	25	64	11	1,1 vs 1,1	37,7 vs 38,1	38 vs 45
TRINITY	BDP/FORM/BGLY vs BDP/FORM + TIO vs TIO	1077 vs 1076 vs 537	48 vs 47 vs 50	100 vs 100 vs 100	bd				1,1 vs 1,1 vs 1,1	36,6 vs 36,6 vs 36,7	74 vs 75 vs 70

*po podaniu leku rozszerzającego oskrzela

Skórty: bd – brak danych, FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second), SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire, ICS – wziewne glikokortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids), LABA – długodziałające leki β2-agonistyczne (ang. Long Acting β2-Agonists), FF – furoinian flutykazonu, UMEC – umeclidynium, VI – vilanterol, BUD – budezonid, FORM – formoterol, FP – propionian flutykazonu, SAL – salmeterol, TIO – tiotropium, BGLY – bromek gl kopirionium, BDP – dipropionian beklometazonu

Tabela 19. Ocena homogeniczności punktów końcowych pod względem momentu przeprowadzenia oceny

Badanie	zmiana t-FEV1	t-FEV1 ≥ 100 ml	zmiana SGRQ	SGRQ ≥ 4 pkt	Średnia liczba zaostrzeń/ rok	zmiana TDI	Utrata pacjentów	Utrata z powodu AE	Zgony	Zapalenie płuc
FULFIL	Tak (24 tyg.)	Tak (24 tyg.)	Tak (24 tyg.)	Tak (24 tyg.)	Tak (24 tyg.)	Tak (24 tyg.)	Tak (24 tyg.)	Tak (24 tyg.)	Tak (24 tyg.)	Tak (24 tyg.)
IMPACT	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)
OPTIMAL	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Nie
Cazzola 2007	Tak (12 tyg.)	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak (12 tyg.)	Nie	Nie	Nie
GLISTEN	Tak (12 tyg.)	Nie	Tak (12 tyg.)	Nie	Nie	Nie	Tak (12 tyg.)	Tak (12 tyg.)	Tak (12 tyg.)	Tak (12 tyg.)
SECURE-1	Nie	Nie	Tak (12 tyg.)	Tak (12 tyg.)	Nie	Nie	Tak (12 tyg.)	Tak (12 tyg.)	Tak (12 tyg.)	Nie
CLIMB	Tak (12 tyg.)	Nie	Tak (12 tyg.)	Nie	Nie	Nie	Tak (12 tyg.)	Tak (12 tyg.)	Tak (12 tyg.)	Tak (12 tyg.)
TRINITY	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Nie	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)	Tak (52 tyg.)

t-FEV1 – maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona przed podaniem leku, SGRQ – Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. St. George's Respiratory Questionnaire), TDI – Skala oceny zmiany duszności w czasie (Transition Dyspnoea Index), AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)

Poniżej zamieszczono opis niektórych współczynników, które wykorzystano w badaniach włączonych do AKL.

Tabela 20. Komentarz objaśniający do głównych punktów końcowych skuteczności uwzględnionych w MTC wnioskodawcy

Punkt końcowy	Opis	Wynik oznaczający poprawę
Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (t-FEV1)	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) to maksymalna ilość powietrza wydmuchniętego z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu przed poranną dawką leku. Wartość FEV1 oznaczana jest podczas badania spirometrycznego.	Wzrost wartości. Zmiana uważana za istotną klinicznie ≥ 100 ml.
Odsetek pacjentów ze zmianą t-FEV1 ≥ 100 ml		
Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu SGRQ	Kwestionariusz SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – skala oceny jakości życia dla pacjentów z objawami oddechowymi. Obejmuje 50 pytań w trzech domenach: objawy, aktywność i wpływ na życie. Oceny dokonuje się w skali od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki oznaczają więcej ograniczeń.	Spadek wartości. Zmiana uważana za istotną ≥ 4 pkt.
Odsetek pacjentów ze zmianą wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt		
TDI	Sala Transition Dyspnoea Index (TDI) służy do oceny zmiany duszności w czasie, wynik mieszczący się w zakresie -6 - + 6.	Wzrost wartości.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w rozdz. 5.2.1 AKL.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań produktu leczniczego Trelegy Ellipta oraz badań komparatorów głównych dokonanej przez wnioskodawcę. Wyniki własnej oceny jakości badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration badań produktu leczniczego Trelegy Ellipta oraz komparatorów głównych

Oceniany element	FULFIL	IMPACT	OPTIMAL	Cazzola 2007	GLISTEN	SECURE-1	CLIMB	TRINITY
Metoda randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	nieznane
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	nieznane	wysokie	nieznane	nieznane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Inne czynniki	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólna jakość	niskie	niskie	niskie	nieznane	wysokie	wysokie	nieznane	niskie

Ocena przeprowadzona przez analityków Agencji jest spójna z oceną wnioskodawcy. Ogólne ryzyko popełnienia błędu systematycznego zostało uznane za niskie dla badań: FULFIL, IMPACT, OPTIMAL i TRINITY, nieznane dla badań Cazzola 2007 i CLIMB oraz wysokie dla badań GLISTEN i SECURE-1.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 99-100 AKL wnioskodawcy):

- *Populacja badań dla FF/UMEC/VI jest szersza aniżeli populacja docelowa. Należy jednak zauważyć, iż FF/UMEC/VI został dopuszczony do obrotu przez EMA, głównie na podstawie badania FULFIL, w którym wykazano przewagę tego leku nad BUD/FORM. W związku z brakiem dowodów naukowych na przewagę FF/UMEC/VI nad LABA/LAMA (badanie IMPACT było w toku, gdy EMA podejmowała decyzję o dopuszczeniu do obrotu ocenianej interwencji) wskazanie rejestracyjne (populacja docelowa)*

leku zostało ograniczone do pacjentów z POChP, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia ICS w skojarzeniu z LABA.

Komentarz analityków Agencji:

Wskazanie rejestracyjne dla produktu Trelegy Ellipta zgodnie ze streszczeniem opinii Committee for Medicinal Products for Human Use z 20 września 2018 r. zostało rozszerzone i przyjęło brzmienie: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą **lub długodziałającym β 2-agonistą w skojarzeniu z długodziałającym antagonistą receptorów muskarynowych** (w celu kontroli objawów i **zapobieganiu zaostrzeń**).

- *Odnalezione i uwzględnione w porównaniu pośrednim badania kliniczne także zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, a główne różnice dotyczyły zróżnicowanego stopnia nasilenia obturacji wg GOLD, zróżnicowanej historii zaostrzeń oraz stosowania wcześniejszej terapii ICS w skojarzeniu z LABA. Warto jednak zauważyć, iż w większości prac populację stanowili pacjenci o nasileniu obturacji od umiarkowanego do ciężkiego.*
- *Część badań zakwalifikowanych do porównania pośredniego (np. GLISTEN, CLIMB, Cazzola 2007) to próby kliniczne o krótkim horyzoncie czasowym, zaprojektowane do oceny parametrów czynnościowych płuc, natomiast niewystarczające do oceny np. zaostrzeń choroby, dlatego uzyskane wyniki porównania pośredniego mogą być w tym zakresie mniej wiarygodne.*
- *W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych (np. liczba zgonów w badaniu GLISTEN), każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.*
- *W związku z tym, iż Trelegy Ellipta i Trimbrow są lekami stosunkowo nowymi i nie opublikowano do tej pory wszystkich wyników w postaci publikacji pełnotekstowych, część danych została zaczerpnięta z raportów firm farmaceutycznych (m.in. odsetek pacjentów ze zmianą t-FEV1 o ≥ 100 ml względem wartości wyjściowych w badaniu IMPACT).*
- *W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odczytu wyników.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Populacja w badaniach włączonych do porównania pośredniego, dotyczących terapii trójlekowej różniła się pomiędzy sobą. Jak wskazano w Tabeli 18 pacjenci pomiędzy badaniami różnili się stopniem obturacji dróg oddechowych (np.: w badaniu Cazzola 2007 wszyscy pacjenci mieli stopień obturacji 3 lub 4 wg GOLD, natomiast w badaniu FULFIL 77% pacjentów miało stopień obturacji 1 lub 2 wg GOLD). Ponadto populacje różniły się odsetkiem pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem – w badaniu FULFIL takich pacjentów było ok. 65%, natomiast w 5 badaniach dotyczących terapii trójlekowej ok. 100% pacjentów przebyło co najmniej 1 zaostrzenie w ciągu ostatniego roku. Badania różniły się również odsetkiem pacjentów wcześniej leczonych terapią ICS/LABA. W badaniach leku Trelegy Ellipta takich pacjentów było mniej niż 30%, podczas gdy najwięcej pacjentów leczonych wcześniej terapią ICS/LABA (ok. 74%) wzięło udział w badaniu TRINITY.
- Do porównania pośredniego włączono badania z bardzo różnym okresem leczenia. W badaniach dotyczących terapii wnioskowanej okres leczenia wynosił 24 i 52 tyg., natomiast w badaniach dotyczących komparatorów głównych okres ten wynosił od 12 do 52 tyg. Czas leczenia może wpływać na różnice w uzyskanych wynikach i na wiarygodność przeprowadzonego porównania pośredniego. Heterogeniczność pomiędzy badaniami w zakresie momentu oceny skuteczności leczenia przedstawia Tabela 19. Zmianę t-FEV1 w badaniach leku Trelegy Ellipta oceniono po 24 i 52 tyg. odpowiednio w badaniach FULFIL i IMPACT, natomiast w badaniach Cazzola 2007 (FP/SAL + BGLY), GLISTEN (FP/SAL + BGLY; FP/SAL + TIO) i CLIMB (BUD/FORM + TIO) parametr ten oceniano po 12 tygodniach. Również w zakresie zmiany jakości życia ocenę przeprowadzono po 24 i 52 tyg. w badaniach leku Trelegy Ellipta i po 12 tyg. w badaniach dotyczących komparatorów głównych: BUD/FORM + TIO, FP/SAL + TIO i FP/SAL + BGLY.
- W badaniach leku Trelegy Ellipta do grupy wnioskowanej technologii włączono 5062 pacjentów. Natomiast w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów liczba pacjentów zrandomizowanych do grup terapii trójlekowych była znacznie mniejsza i wynosiła: FP/SAL + TIO 433 pacjentów, FP/SAL + BGLY 257 pacjentów, BUD/FORM + TIO 616 pacjentów, BDP/FORM + TIO 537

pacjentów. Różnice w liczebnościach mogą wpływać na wyniki porównań w badaniach, a w konsekwencji także na wyniki porównania pośredniego.

- W badaniu porównującym terapię wnioskowaną z BUD/FORM u pacjentów w ramieniu komparatora w trakcie badania doszło do pogorszenia wyników FEV1, co może świadczyć o tym, iż terapia stosowana w tej grupie pacjentów nie była optymalna w stosunku do ciężkości choroby.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 99-100 AKL wnioskodawcy):

- *Nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję ze wskazanymi komparatorami zaliczanymi do grona trójlekowych terapii złożonych – ICS + LABA + LAMA. Wobec czego do oceny względnych efektów terapii pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi wykorzystano porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MTC. Uzyskane w ten sposób wyniki należy interpretować mając na uwadze ograniczenia wynikające z natury zastosowanej metody. Tym niemniej, stanowi ono najlepszy dostępny sposób oceny efektywności klinicznej FF/UMEC/VI względem terapii opcjonalnych.*
- *W wyniku przeszukania baz informacji medycznych dla ocenianej interwencji nie odnaleziono badań dotyczących efektywności rzeczywistej. Wynika to z faktu, że Trelegy Ellipta jest lekiem nowym, zarejestrowanym pod koniec 2017 r., dla którego nie zostały jeszcze opublikowane tego typu prace. Należy jednak podkreślić fakt, iż zarówno badanie FULFIL, jak i IMPACT zostało zaprojektowane w sposób najlepiej oddający warunki praktyki klinicznej – w okresie run-in pacjenci mieli możliwość kontynuowania ich dotychczasowego leczenia do czasu randomizacji, aby w miarę naturalnie oddać zamianę leczenia (switch) w praktyce klinicznej. Co więcej, w badaniu FULFIL zostali uwzględnieni pacjenci z powszechnie występującymi chorobami współtowarzyszącymi (np. zaburzeniami kardiowaskularnymi), którzy zazwyczaj są wykluczani z innych badań. Dodatkowo wyniki analizy klinicznej zostały uzupełnione o ocenę preferencji wyboru inhalatora, co stanowi jeden z ważniejszych aspektów terapii POChP.*
- *W ramach obliczeń dla porównania pośredniego metodą MTC odstąpiono od przeprowadzenia analiz wrażliwości, ze względu na fakt, że dla większości zidentyfikowanych czynników niemożliwe było utworzenie siatki przejść dla poszczególnych punktów końcowych po wykluczeniu prac potencjalnie heterogennych, a to oznacza, że analiza wrażliwości byłaby możliwa wyłącznie dla pojedynczych punktów końcowych. Należy zaznaczyć, że w ramach przedłożonej analizy klinicznej przyjęto takie założenia, które pozwoliły na kwalifikację prac o jak najwyższym stopniu homogeniczności.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Wnioskodawca nie włączył do analizy klinicznej badania Bremner 2018, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej FF/UMEC/IV (leki podawane w jednym inhalatorze) vs FF/VI + UMEC (leki podawane w dwóch inhalatorach). Wnioskodawca nie wymienił powyższego badania jako badania wykluczonego z analizy. Jako uzasadnienie dla pominięcia powyższego badania wnioskodawca wskazał: *z uwagi na fakt, iż FF/VI nie podlega w Polsce finansowaniu ze środków publicznych praca ta nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszej analizy.* Podejście to nie jest w pełni zrozumiałe biorąc pod uwagę fakt, iż terapia trójlekowa z zastosowaniem UMEC/VI z jednego inhalatora i ICS (propionian flutykazonu) w odrębnym inhalatorze jest w Polsce refundowana (szczegółowe wyjaśnienie słuszności uwzględnienia powyższego porównania opisano szczegółowo w rozdziale 4.2.2.1 AWA). Zdaniem analityków Agencji, badanie mogło zostać włączone do analizy wnioskodawcy chociażby w celach poglądowych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z AKL wnioskodawcy. Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie (IS).

Jakość życia

Przeprowadzona analiza sieciowa umożliwiła ocenę punktów końcowych związanych z jakością życia. Zgodnie z informacjami z raportu oceniającego dla leku Trelegy przygotowanego przez EMA (EMA Assessment report) zmniejszenie wyniku całkowitego kwestionariusza SGRQ o ≥ 4 punkty w porównaniu do wartości wyjściowej uznano za zmianę istotną klinicznie.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany wyniku ogólnego SGRQ dla porównania FF/UMEC/VI z terapią trójlekową FP/SAL w skojarzeniu z TIO lub BGLY oraz BDP/FORM + TIO oraz BUD/FORM + TIO.

Porównanie odsetka pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt było możliwe względem BDP/FORM + TIO i BUD/FORM + TIO. W zakresie tego punktu końcowego porównywane terapie cechowały się zbliżoną skutecznością (brak IS różnic).

Tabela 22. Wyniki analizy klinicznej dla porównania pośredniego metodą MTC – jakość życia

Punkt końcowy	Parametr	Model	FF/UMEC/VI vs			
			FP/SAL + TIO	FP/SAL + BGLY	BDP/FORM + TIO	BUD/FORM + TIO
Zmiana wyniku ogólnego SGRQ	WMD (95% CI)	Fixed	1,44 (-0,87; 3,74)	0,34 (-1,96; 2,64)	0,87 (-0,91; 2,65)	0,12 (-1,92; 2,15)
Odsetek pacjentów ze spadkiem wyn ku ogólnego SGRQ o ≥ 4 pkt	OR (95% CI)	Fixed	bd	bd	1,02 (0,78; 1,35)	0,87 (0,59; 1,27)

WMD – średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), SGRQ – Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. St. George's Respiratory Questionnaire)

Punkty końcowe związane z czynnością płuc i kontrolą objawów choroby

Przeprowadzona analiza sieciowa umożliwiła porównanie FF/UMEC/VI z komparatorami głównymi pod względem punktów końcowych dotyczących czynności płuc i dwóch punktów końcowych związanych z kontrolą objawów choroby. Zgodnie z przeglądem systematycznym NICE dla leku Trelegy zmiana wartości FEV1 (zmierzonej przed podaniem leczenia) wynosząca 100 ml względem wartości wyjściowej jest uznana za klinicznie istotną.

Wyniki porównania FF/UMEC/VI w zakresie kontroli czynności płuc wyrażonej jako zmiana t-FEV1 wykazały IS przewagę terapii wnioskowanej nad 4 komparatorami, dla których odnaleziono dowody tj.: FP/SAL + TIO, FP/SAL + BGLY, BDP/FORM + TIO, BUD/FORM + TIO. Średnia różnica między grupami nie przekraczała jednak 80 ml (70-80 ml), natomiast górny zakres przedziału ufności dla różnic nie przekraczał 120 ml.

Jednocześnie wykazano, iż istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów uzyskał wzrost t-FEV1 o ≥ 100 ml podczas terapii FF/UMEC/VI niż podczas terapii BDP/FORM + TIO. Dla pozostałych porównań nie było możliwości przeprowadzenia takiego porównania.

Możliwe było również porównanie FF/UMEC/VI z BDP/FORM + TIO w zakresie średniej rocznej częstości zaostrzeń o stopniu umiarkowanym lub cięższym, natomiast dla porównania z FP/SAL + TIO w zakresie zmiany wyniku ogólnego w ocenie TDI. Nie wykazano jedna IS różnic w uzyskanych wynikach.

Tabela 23. Wyniki analizy klinicznej dla porównania pośredniego metodą MTC – czynność płuc i kontrola objawów choroby

Punkt końcowy	Parametr	Model	FF/UMEC/VI vs			
			FP/SAL + TIO	FP/SAL +BGLY	BDP/FORM + TIO	BUD/FORM + TIO
Czynność płuc						
Zmiana t-FEV1	WMD (95% CI)	Fixed	0,08 (0,05; 0,11)	0,07 (0,03; 0,1)	0,08 (0,04; 0,12)	0,08 (0,05; 0,12)
Odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml	OR (95% CI)	Fixed	bd	bd	1,72 (1,27; 2,31)	bd

Punkt końcowy	Parametr	Model	FF/UMEC/VI vs			
			FP/SAL + TIO	FP/SAL +BGLY	BDP/FORM + TIO	BUD/FORM + TIO
Kontrola objawów choroby						
Średnia roczna częstość zaostżeń w stopniu ≥ umiarkowanym	Rate ratio (95% CI)	Fixed	bd	bd	0,93 (0,62; 1,41)	Bd
Zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI	WMD (95% CI)	Fixed	0,23 (-0,76; 1,22)	bd	bd	bd

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa terapii FF/UMEC/VI ze wszystkimi głównymi komparatorami dokonano metodą MTC.

Wyniki analizy wykazały, iż FF/UMEC/VI cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa w zakresie ryzyka wystąpienia zgonów, utraty z badania, utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zapalenia płuc. Jedynie dla porównania FF/UMEC/VI z BUD/FORM + TIO nie było możliwości przeprowadzenia porównania terapii pod względem ryzyka wystąpienia zapalenia płuc.

Tabela 24. Wyniki analizy klinicznej dla porównania pośredniego metodą MTC – profil bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Parametr	Model	FF/UMEC/VI vs			
			FP/SAL + TIO	FP/SAL +BGLY	BDP/FORM + TIO	BUD/FORM + TIO
Zgony	OR (95% CI)	Fixed	0,43 (0,09; 1,96)	7,02 (0,16; 38082,18)	1,15 (0,33; 4,14)	1,4 (0,23; 10,76)
Zapalenie płuc	OR (95% CI)	Fixed	0,86 (0,08; 9,39)	18,33 (0,38; 187906,35)	1,59 (0,41; 6,02)	bd
Utrata ogółem	OR (95% CI)	Random	1,6 (0,93; 2,74)	1,79 (0,93; 3,36)	1,41 (0,82; 2,44)	0,87 (0,5; 1,49)
Utrata z powodu AE	OR (95% CI)	Fixed	1,12 (0,52; 2,44)	1,23 (0,54; 2,84)	2,13 (0,79; 6,95)	1,19 (0,44; 3,31)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji zidentyfikowali jedno badanie, które nie zostało włączone do analizy wnioskodawcy, ze względu na brak refundacji skojarzenia FF/VI w Polsce – Bremner 2018, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej FF/UMEC/IV (leki podawane w jednym inhalatorze) vs FF/VI + UMEC (leki podawane w dwóch inhalatorach). Badanie Bremner 2018 nie zostało uwzględnione w przedłożonej wraz z wnioskiem analizie klinicznej. Badanie to nie zostało wymienione w analizie wnioskodawcy jako badanie wykluczone z analizy. Wspomniano o nim jedynie w rozdziale 4.1 AKL, w którym przedstawiano wyniki przeszukania baz informacji medycznej. Decyzję o braku włączenia powyższego badania do analizy, wnioskodawca uzasadnił tym, że terapia skojarzona w jednym inhalatorze z zastosowaniem FF/VI nie jest w Polsce refundowana i tym samym powyższe badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. Analitycy Agencji potwierdzają, iż takie skojarzenie nie jest dostępne w ramach refundacji dla polskich pacjentów, jednakże istnieje możliwość stosowania terapii dwulekowej UMEC/VI (produkt Anoro) z zastosowaniem jednego inhalatora i flutykazonu w odrębnym inhalatorze. Na liście leków refundowanych nie widnieje żaden lek zawierający furoininan flutykazonu wskazany do stosowania w populacji z POChP. Jednakże w refundacji znajduje się inny ester flutykazonu – propionian flutykazonu. Zgodnie z art. 15 ust. 9 ustawy Prawo Farmaceutyczne (Dz. Urz. Z 2017 r., poz. 2211) sole, estry, etery, izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy lub pochodne dopuszczonej do obrotu substancji czynnej uważa się za taką samą substancję czynną, jeżeli nie

różnią się one w sposób znaczący od substancji czynnej swoimi właściwościami w odniesieniu do bezpieczeństwa lub skuteczności.

Analitycy Agencji przeprowadzili przeszukiwanie baz danych w celu odnalezienia badań, w których porównywano by bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo furoinianu flutykazonu i propionianu flutykazonu u pacjentów z POChP. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono takich badań. Odnaleziono natomiast badanie RCT ADACHI 2016, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo furoinianu flutykazonu i propionianu flutykazonu, stosowanych jako terapie step down w populacji japońskich pacjentów z dobrze kontrolowaną astmą. W badaniu tym pacjenci z dobrze kontrolowaną astmą pozostający na terapii FP/SAL 250/50 µg dwa razy dziennie przechodzili na terapię FF/VI 100/25 µg raz dziennie na 8 tygodni. Następnie pacjenci, którzy pozostawali pod kontrolą ograniczali terapię do FF 100 µg raz dziennie lub FP 100 µg 2 x dziennie, lub FP 250 µg dwa razy dziennie (randomizacja 1:1:1 próba podwójnie zaślepiona, 12 tygodni). Jako wynik powyższego badania wskazano, że FF był równie skuteczny jako terapia step down jak FP w dawce 100 µg i 250 µg dwa razy dziennie. Powyższe badanie sugeruje podobną skuteczność furoinianu flutykazonu i propionianu flutykazonu w odpowiednich – wskazanych w ChPL dawkach.

Ponadto analitycy Agencji odnaleźli metaanalizę (Tomlinson 2017) dwóch badań FFA109685 i FFA112059, przeprowadzonych w populacji młodzieży i dorosłych z przewlekłą astmą, których celem było porównanie furoinianu flutykazonu (FF) stosowanego w dawce 100 µg raz dziennie z placebo. W powyższych badaniach referencyjną, aktywną kontrolą był propionianu flutykazonu (FP) stosowany w dawce 250 µg dwa razy dziennie (3. ramię badania; brak wcześniejszych porównań statystycznych między FF i FP w powyższych badaniach). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazały na podobną skuteczność furoinianu flutykazonu w dawce 100 µg raz dziennie oraz propionianu flutykazonu w dawce 250 µg dwa razy dziennie pod względem zmiany parametru FEV1 względem wartości wyjściowej. Jednakże autorzy metaanalizy zaznaczają, iż interpretacja wyników powinna uwzględniać ograniczenia metodologiczne oraz związane z projektem badań.

Możliwość stosowania terapii trójlekowej z zastosowaniem 2 inhalatorów: UMEC/VI + FP potwierdzają dane otrzymane od NFZ. Tym samym polscy pacjenci mają możliwość stosowania refundowanej terapii trójlekowej z zastosowaniem UMEC/VI + flutykazon podawanych z dwóch inhalatorów.

Należy zauważyć, iż dawki substancji czynnych zawarte w leku Trelegy Eliipta wynoszą: UMEC – 55 µg i VI – 22 µg, co stanowi takie same wartości jak w obecnie refundowanych lekach zawierających powyższe substancje czynne. Dla przykładu produkt Anoro zawiera 55 µg UMEC i 22 µg VI. Znajdujący się na liście leków refundowanych flutykazon zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych oraz danymi NFZ, dotyczącymi technologii lekowych stosowanych przez pacjentów w ramach terapii trójlekowych może być stosowany u pacjentów z POChP w dawce 500 µg dziennie. Ponadto zgodnie z metaanalizą Tomlinson 2017 można zakładać, iż dawka FP 500 µg dziennie wykazują podobną skuteczność co dawka FF 100 µg dziennie, czyli można przyjąć iż jest to dawka odpowiadająca dawce FF z produktu Trelegy Eliipta.

W związku z powyższym zdecydowano się na przedstawienie wyników badania Bremner 2018, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FF/VI/UMEC z FF/VI + UMEC.

Tabela 25. Skrócowa charakterystyka wybranych badania włączonego do przeglądu systematycznego Agencji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Bremner 2018 <u>Źródło finansowania:</u> GSK	Badanie III fazy, randomizowane (1:1), ze stratyfikacją względem ilości stosowanych leków rozszerzających oskrzela w okresie run-in, prowadzone w układzie grup równoległych, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, międzynarodowe. Brak informacji o metodzie randomizacji. <u>Typ hipotezy:</u> non-inferiority dla pierwszorzędnego punktu końcowego. <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> Grupa badana: <ul style="list-style-type: none"> Terapia złożona podawana w pierwszym inhalatorze: furoinian 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 40 lat POChP wg definicji American Thoracic Society/ European Respiratory Society obecni lub byli palacze, palący ≥ 10 paczkolet (liczba paczkolet = liczba papierosów wypalanych dziennie/ 20 x lata palenia papierosów) ≥ 10 w skali CAT (COPD Assessment Test) FEV1/FVC $< 0,7$ po podaniu albuterolu/salbutamolu pacjenci stosujący terapię podtrzymującą POChP codziennie przez okres ≥ 3 mies. występowanie zaostrzeń: FEV1 $< 50\%$ po lekach rozszerzających oskrzela i udokumentowane umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia (≥ 1) w okresie 12 miesięcy przed skринingiem lub FEV1 wynoszące 50-80% z historią zaostrzeń w ostatnim roku (≥ 2 umiarkowane lub ≥ 1 	<u>Skuteczność</u> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych w 24. tyg. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie oceniana w skali SGRQ w 24. tyg. zmiana wyniku ogólnego w skali SGRQ w 24. tyg. odpowiedź na leczenie oceniana z zastosowaniem indeksu duszności TDI (Transitional Dyspnoea Index) – kwestionariusza służącego do oceny zmiany duszności w czasie wartość indeksu TDI w 24. tyg. czas do pierwszego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>flutykazonu (FF) 92 µg + umeclidyna (UMEC) 62,5 µg + wilanterol (VI) 25 µg</p> <ul style="list-style-type: none"> – Placebo podawane w 2-gim inhalatorze • Grupa kontrolna: <p>Terapia złożona podawana w 2 inhalatorach:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 inhalator: furoinian flutykazonu (FF) 100 µg + wilanterol (VI) 25 µgTDI – 2 inhalator: umeclidyna (UMEC) 62,5 µg. <p>Leki stosowane w ramieniu interwencji i komparatora podawano raz dziennie, rano.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> wszyscy pacjenci mogli otrzymywać albuterol/salbutamol w ramach terapii ratunkowej</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie (okres poprzedzony 2 tyg. okresem run-in)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tygodni.</p>	<p>ciężkie)</p> <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana astma (pacjenci, u których występowała astma byli włączani do badania, w przypadku gdy zdiagnozowano u nich POChP i było ono głównym powodem występujących objawów) • POChP spowodowane niedoborem α-1antytrypsyny • inne zaburzenia oddychania (m.in. gruźlica, sarkoidoza, nadciśnienie płucne) • resekcja płuca w ciągu 12 mies. przed skriningiem • ryzyko zapalenia płuc: osłabiony układ odpornościowy (HIV, toczeń leczony immunosupresantami lub występowanie innych czynników zwiększających ryzyko zapalenia płuc) • aktywne zapalenie płuc lub nieopanowane ciężkie zaostrzenie w ciągu 14 dni przed skriningiem i przynajmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki kortykosteroidów stosowanych ogólnie • inna infekcja dróg oddechowych nie wyleczona przynajmniej 7 dni przed skriningiem • alergia lub nadwrażliwość na glikokortykosteroidy, antagonistę receptora antycholinergicznego/muskarynowego, agonistę beta2, laktozę/białka mleka krowiego, stearynian magnezu • długotrwała tlenoterapia – stosowanie > 3 litrów tlenu na minutę u pacjenta w spoczynku • brak możliwości wstrzymania stosowania albuterolu/ salbutamolu przez okres 4 godzin przed badaniem spirometrycznym podczas każdej wizyty • pacjenci, u których występuje ryzyko non-compliance • stosowanie długotrwałej antybiotykoterapii w okresie 30 dni przed skriningiem lub konieczność ich stosowania podczas trwania badania. <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <p>Grupa badana: n = 527 (mITT) n = 478 (mPP)</p> <p>Grupa kontrolna: n = 528 (mITT) n = 478 (mPP)</p> <p><u>Wiek w chwili randomizacji, średnia (SD):</u></p> <p>Grupa badana: n = 66,7 (8,5) lata</p> <p>Grupa kontrolna: n = 65,9 (8,8) lata</p> <p><u>Utrata z obserwacji:</u></p> <p>W populacji mITT 94% pacjentów ukończyło badanie.</p>	<p>umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia (do 27. tyg.)</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane • ciężkie zdarzenia niepożądane • zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania: m.in. zdarzenia sercowo-naczyniowe, zapalenia płuc i infekcje dolnych dróg oddechowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę jakości badania Bremner 2018 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w domenach: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji i niekompletne dane zaadresowane uznano za nieznanne. W badaniu nie przedstawiono informacji o wykorzystanej metodzie randomizacji oraz o sposobie ukrycia kodu randomizacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Bremner 2018
Metoda randomizacji	Nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	Nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane zaadresowane	Nieznane
Selektywne raportowanie	Niskie
Inne czynniki	Niskie
Ogólna jakość	Nieznane

- Ograniczenia analizy**

- W badaniu pacjenci stosowali takie same inhalatory (Ellipta), natomiast produkty lecznicze stosowane w Polsce w ramach refundowanej terapii UMEC/VI + FP podawane są w różnych inhalatorach, co może wiązać się z różnicami w dostarczanej dawce w praktyce klinicznej.
- W badaniu, w ramieniu komparatora pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną FF/VI w jednym inhalatorze, natomiast w warunkach polskich pacjenci mają dostęp do terapii skojarzonej w jednym inhalatorze substancjami UMEC/VI. Zgodnie z wynikami badania Brealey 2015, w którym oceniano farmakodynamikę terapii trójlekowej z zastosowaniem UMEC, VI i FF podawanych w 2 lub jednym inhalatorze, całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa jest podobna w przypadku podania trójlekowej terapii w jednym inhalatorze w porównaniu FF/VI i UMEC/VI podawanych z pojedynczych inhalatorów.

- Wyniki analizy skuteczności**

Jakość życia

W badaniu Bremner 2018 jakość życia pacjentów oceniono za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego SGRQ (St. George's Hospital Respiratory Questionnaire).

W badaniu nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w odsetku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wg kwestionariusza SGRQ oraz w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza SGRQ pomiędzy grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 27. Analiza skuteczności – punkty dichotomiczne dotyczące jakości życia (Bremner 2018)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)
	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC	
Odpowiedź na leczenie według kwestionariusza SGRQ w 24. tyg.	264/527* (50)	269/528* (51)	0,92 (0,71, 1,20) [^]

*obliczenia własne analityków Agencji

[^]wynik z publikacji

Tabela 28. Analiza skuteczności – ciągle punkty końcowe dotyczące jakości życia (Bremner 2018)

Punkt końcowy	FF/UMEC/VI		FF/VI + UMEC		MD (95% CI)
	Średnia zmiana, (SD)	N	Średnia zmiana, (SD)	N	
Średnia zmiana wyniku ogólnego w skali SGRQ od początku leczenia w 24. tyg.	-5,8 (13,47*)	527	-4,9 (13,48*)	528	-0,9 (-2,5; 0,7)

*obliczenia własne analityków Agencji

Punkty końcowe związane z funkcją płuc

Celem badania Bremner 2018 było wykazanie nie mniejszej skuteczności terapii skojarzonej FF/UMEC/VI z zastosowaniem jednego inhalatora względem terapii tymi samymi substancjami czynnymi podawanymi w dwóch oddzielnych inhalatorach w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj.: zmiany t-FEV1 względem wartości początkowych w 24. tyg. Margines dla spełnienia hipotezy non-inferiority dla powyższego porównania przyjęto na poziomie 50 ml.

W badaniu Bremner 2018 poprawa wartości wskaźnika t-FEV1 wynosiła 113 ml w grupie badanej i 95 ml w grupie kontrolnej w populacji mPP (MD=18; 95%CI: -13; 50) i odpowiednio 107 ml oraz 81 ml w populacji mITT (MD=26; 95%CI: -2; -53) – brak różnicy IS. Zgodnie z wartościami wskazanymi przez autorów badania, dolne granice przedziału ufności dla różnicy między grupami były powyżej wartości granicznej dla hipotezy *non-inferiority* (dla populacji mITT i PP), tj. powyżej 50 ml, co oznacza, że stosowanie terapii FF/UMEC/VI w jednym inhalatorze jest nie mniej skuteczne niż terapia tymi samymi substancjami w dwóch inhalatorach.

Nie wykazano także IS różnic między grupami w zakresie drugorzędowych punktów końcowych związanych z występowaniem duszności mierzonej za pomocą indeksu TDI.

W badaniu oceniano również częstość występowania lekkiego, umiarkowanego i ciężkiego zaostrzenia. Różnice między grupami pod względem częstości występowania wszystkich ocenianych zaostrzeń nie były statystycznie istotne. W badaniu nie wykazano ponadto IS różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia choroby (HR = 0,87; 95%CI 0,68; 1,12).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Analiza skuteczności – ciągle punkty końcowe dotyczące obturacji dróg oddechowych (Bremner 2018)

Punkt końcowy	Populacja	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC	MD (95% CI)
		Średnia (SD)	Średnia (SD)	
Zmiana t-FEV1 względem wartości początkowych w 24. tyg. (ml)	mPP	113 (245,40*)	95 (250,98*)	18 (-13; 50)
	mITT	107 (228,39*)	81 (228,61*)	26 (-2; 53)
Średnia wartość indeksu duszności TDI w 24. tyg. (pkt.)	mITT	2,0 (2,93*)	1,9 (2,93*)	0,1 (-0,2; 0,5)

*obliczenia własne analityków Agencji

Tabela 30. Analiza skuteczności – wyniki dychotomiczne dotyczące obturacji dróg oddechowych (Bremner 2018)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)*
	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC	
Odpowiedź na leczenie według wyniku indeksu TDI w 24 tyg.	295*/527 (56)	296*/528 (56)	0,95 (0,72, 1,25)^
Liczba pacjentów z zaostrzeniami			
Pacjenci z lekkim, umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem	134/527 (25)	145/528 (27)	0,90 (0,68; 1,18)
Lekkie zaostrzenie	8/527 (2)	5/528 (1)	1,61 (0,52; 4,96)
Umiarkowane zaostrzenie	111/527 (21)	118/528 (22)	0,93 (0,69; 1,24)
Ciężkie zaostrzenie	22/527 (4)	31/528 (6)	0,70 (0,40; 1,22)
Umiarkowane/ ciężkie zaostrzenie	129/527 (25)	142/528 (27)	0,88 (0,67; 1,16)
Liczba zaostrzeń			
0	398/527 (76)	386/528 (73)	1,13 (0,86; 1,50)
1	105/527 (20)	111/528 (21)	0,93 (0,69; 1,26)
≥2	24/527 (5)	31/528 (6)	0,76 (0,44; 1,32)

*obliczenia własne analityków Agencji

^wynik z publikacji

• Wyniki analizy bezpieczeństwa

Śmiertelność

W badaniu odnotowano 4 zgony z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej.

Zdarzenia niepożądane

W badaniu Bremner 2018 odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych był taki sam w grupie badanej i kontrolnej. Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane był zbliżony w obu grupach i wynosił 10% w grupie pacjentów stosujących jeden inhalator i 11% w grupie pacjentów stosujących dwa inhalatory. Do najczęstszych raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, POChP. Również zdarzenia niepożądane

szczególnego zainteresowania tj. zapalenie płuc i zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa (Bremner 2018)

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)
	FF/UMEC/VI N= 527	FF/VI + UMEC N = 528	
Zdarzenia niepożądane	255 (48)	253 (48)	1,02 (0,80; 1,30)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	27 (5)	19 (4)	1,45 (0,79; 2,64)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	52 (10)	57 (11)	0,90 (0,61; 1,35)
Ciężkie zdarzenia niepożądane niezakończone zgonem	50 (9)	54 (10)	0,92 (0,61; 1,38)
Ciężkie zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	4 (<1)	4 (<1)	1,00 (0,25; 4,03)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania			
Zahamowanie czynności kory nadnerczy	1 (<1)	0	3,01 (0,12; 74,09)
Zespół antycholinergiczny	12 (2)	5 (<1)	2,44 (0,85; 6,97)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	30 (6)	28 (5)	1,08 (0,63; 1,83)
Arytmia	6 (1)	8 (2)	0,75 (0,26; 2,17)
Niewydolność serca	7 (1)	7 (1)	1,00 (0,35; 2,88)
Choroba niedokrwienności serca	6 (1)	3 (<1)	2,02 (0,50; 8,10)
Nadciśnienie	10 (2)	13 (2)	0,77 (0,33; 1,76)
Krwotok centralnego Układu Nerwowego/ choroby naczyń mózgowych	3 (<1)	1 (<1)	3,02 (0,31; 29,10)
Zmniejszona gęstość mineralna kości i związane z nią złamania	5 (<1)	6 (1)	0,83 (0,25; 2,75)
Hiperglikemia/ nowo rozpoznana cukrzyca	7 (1)	6 (1)	1,17 (0,39; 3,51)
Nadwrażliwość	7 (1)	9 (2)	0,78 (0,29; 2,10)
Zakażenia dolnych dróg oddechowych, z wykluczeniem zapalenia płuc	16 (3)	11 (2)	1,47 (0,68; 3,20)
Lokalne działanie kortykosteroidów	12 (2)	14 (3)	0,86 (0,39; 1,87)
Zdarzenia niepożądane w obrębie oczu	4 (<1)	5 (<1)	0,80 (0,21; 3,00)
Zapalenie płuc	14 (3)	21 (4)	0,66 (0,33; 1,31)
Drgawki	1 (<1)	0	3,01 (0,12; 74,09)

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych na podstawie ChPL Trelegy Ellipta (zgłaszanych często $\geq 1/100$) należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, grypa, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, kaszel, bóle stawów, ból pleców.

W ChPL Trelegy Ellipta wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wymieniono następujące kwestie:

- Nie stosować do łagodzenia ostrych objawów

Nie ma danych klinicznych potwierdzających stosowanie produktu leczniczego Trelegy Ellipta w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu zaostrzenia POChP (tj. jako terapii ratunkowej).

- Nasilenie choroby

Zwiększenie częstości stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu łagodzenia objawów może wskazywać na pogorszenie kontroli choroby. W razie nasilenia się POChP w trakcie stosowania produktu leczniczego Trelegy Eliпта należy przeprowadzić ponowną ocenę stanu pacjenta i zweryfikować sposób leczenia POChP.

Nie należy przerywać leczenia produktem leczniczym Trelegy Eliпта bez nadzoru lekarza, ponieważ po przerwaniu leczenia objawy mogą powrócić.

- Paradoksalny skurcz oskrzeli

Po zastosowaniu flutykazonu furoinianu z umeclidynium i vilanterolem może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, z nagle nasilającym się świszczącym oddechem i dusznością, który może zagrażać życiu. Jeśli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Trelegy Eliпта, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, zastosować inne leczenie.

- Wpływ na układ krążenia

Po podaniu antagonistów receptora muskarynowego i leków sympatykomimetycznych, w tym odpowiednio umeclidynium i vilanterolu, mogą wystąpić zaburzenia czynności układu krążenia, takie jak zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardia.

- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujących Trelegy Eliпта należy monitorować, czy nie występują u nich ogólnoustrojowe działania niepożądane kortykosteroidów.

Działanie przeciwcholinergiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trelegy Eliпта u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub z zatrzymaniem moczu. Należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych jaskry z wąskim kątem przesączania oraz poinformować, by pacjent zaprzestał stosowania produktu leczniczego Trelegy Eliпта i natychmiast skontaktował się z lekarzem prowadzącym, gdy wystąpią takie objawy.

- Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Ze względu na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych dotyczących stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (ang. body mass index, BMI) i ciężka postać POChP.

- Hiperglikemia

Stosowanie agonistów receptora beta2-adrenergicznego może u niektórych pacjentów wywoływać przemijającą hiperglikemię.

URPLWMIPB

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej URPLWMIPB.

EMA

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej EMA.

FDA

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej FDA.

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 5 września 2018 r. odnaleziono dane na temat 436 zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia preparatem Trelegy Ellipta. Najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane dotyczyły: urazy, zatrucia i powikłania pooperacyjne (138 zgłoszenia); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (127 zgłoszenia) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (121 zgłoszenia).

Baza ADRR

Analitycy Agencji dokonali również wyszukiwania zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych w bazie ADRR. Odnaleziono informację o 168 zgłoszeniach. Najczęstsze zgłoszenia dotyczyły zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia (68 zgłoszeń); zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania (52 zgłoszenia) oraz infekcji i infestacji (39 zgłoszeń).

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca wskazał, iż nie odnalazł badań, w których bezpośrednio porównano terapię produktem leczniczym Trelegy Ellipta z refundowanym komparatorem ICS + LABA + LAMA stosowanym z użyciem dwóch inhalatorów. Analitycy Agencji przeprowadzając własne wyszukiwanie odnaleźli badanie Bremner 2018, w którym porównano terapię FF/UMEC/VI (leki podawane w jednym inhalatorze, dawki odpowiednio 100 µg /62,5 µg /25 µg, zgodnie z dawkami zawartymi w produkcie Trelegy Ellipta) z FF 100 µg/VI 25 µg + UMEC 62,5 µg (leki podawane w dwóch inhalatorach). Wnioskodawca nie włączył powyższego badania do AKL ze względu na brak refundacji w Polsce terapii skojarzonej FF/VI w jednym inhalatorze. Analitycy Agencji są zgodni z wnioskodawcą, iż terapia FF/VI w jednym inhalatorze nie jest obecnie refundowana w Polsce. Jednakże obecnie jest refundowana terapia UMEC/VI + flutykazon w postaci propionianu flutykazonu (LAMA/LABA + ICS) i zgodnie z danymi NFZ terapia ta jest stosowana przez pacjentów w Polsce.

Zdaniem analityków Agencji komparatorem produktu leczniczego Trelegy Ellipta w pierwszej kolejności powinna być refundowana terapia trójlekowa zawierająca te same substancje czynne, które zawiera wnioskowana technologia medyczna, stosowana przy użyciu dwóch lub trzech inhalatorów. Jak wskazano powyżej obecnie w Polsce dostępna jest refundowana terapia trójlekowa UMEC/VI + FP. Ponadto z danych NFZ wynika, iż w ramach terapii UMEC/VI + FP pacjenci stosują najczęściej FP w dawce 500 µg dziennie co zgodnie z metaanalizą Tomlinson 2017 z dużym prawdopodobieństwem odpowiada dawce dziennej FF 100 µg zawartej w produkcie leczniczym Trelegy Ellipta. Ze względu na powyższe wyniki badania Bremner 2018 zostały przedstawione w AWA.

Wyniki badania Bremner 2018 wskazały na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej FF/UMEC/VI z zastosowaniem jednego inhalatora w porównaniu z terapią tymi samymi substancjami czynnymi podawanymi w dwóch inhalatorach. Terapia FF/UMEC/VI nie różniła się statystycznie istotnie od terapii tymi samymi substancjami stosowanymi z użyciem dwóch inhalatorów pod względem poprawy jakości życia oraz zmniejszenia obturacji dróg oddechowych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej z refundowanymi opcjami trójlekowymi, dla których odnaleziono dowody naukowe, przeprowadził metaanalizę sieciową. Przeprowadzenie porównania było możliwe dla następujących terapii trójlekowych stosowanych w dwóch inhalatorach: FP/SAL + TIO, FP/SAL + BGLY, BDP/FORM + TIO, BUD/FORM + TIO. Wnioskodawca pominął jako komparatory terapię trójlekową prowadzoną z zastosowaniem trzech inhalatorów. Zdaniem analityków Agencji jest to podejście niewłaściwe, gdyż [REDACTED]

Przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza sieciowa, do której włączono 23 badania RCT wykazała wyższość terapii wnioskowanej nad terapiami FP/SAL + TIO, FP/SAL + BGLY, BDP/FORM + TIO, BUD/FORM + TIO w zakresie punktu końcowego dotyczącego czynności płuc – zmiany t-FEV1. Średnia różnica w uzyskanych wynikach oscylowała w zakresie 70–80 ml w zależności od porównywanej terapii (analitycy Agencji nie odnaleźli danych literaturowych pozwalających na ocenę istotności klinicznej otrzymanych różnic, jednakże warto zaznaczyć iż zmiana wartości FEV1 wynosząca 100 ml względem wartości wyjściowej jest uznana za klinicznie istotną). W przypadku porównania z BDP/FORM + TIO wykazano również istotną statystycznie przewagę FF/UMEC/VI w zakresie odsetka pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologiami w zakresie poprawy jakości życia, kontroli objawów choroby oraz bezpieczeństwa.

Należy zaznaczyć, iż powyższe wyniki nie powinny być bezkrytycznie uznane za świadczące o wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorami, gdyż zgodnie z wytycznymi NICE skuteczność leków rozszerzających oskrzela nie powinna być oceniana jedynie pod względem czynności płuc, ale zawierać również wiele innych czynników, takich jak poprawa w zakresie: objawów choroby, czynnościach dnia codziennego, wydolności wysiłkowej oraz szybkości łagodzenia objawów.

Nie można również pominąć faktu, iż powyższa analiza cechuje się kilkoma istotnymi ograniczeniami. Przede wszystkim nie uwzględnia wszystkich możliwych do zastosowania u pacjentów w Polsce opcji leczenia. Wprowadzie zgodnie z ustawą o refundacji wnioskodawca ma obowiązek przedstawienia porównania z co najmniej jedną technologią opcjonalną, które to kryterium zostało spełnione, jednak należy mieć na uwadze mnogość opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów w ramach refundacji. Ponadto badania włączone do analizy sieciowej odznaczały się znaczną heterogenicznością szczególnie w zakresie liczebności populacji, wcześniej stosowanych terapii, liczby zaostrzeń oraz odsetka palących pacjentów. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy wrażliwości, nie jest możliwa ocena wpływu heterogeniczności badań na wyniki porównania. Z tego powodu należy interpretować uzyskane wyniki ze znaczną ostrożnością.

Powyższe wnioski są zgodne z wnioskami przedstawionymi w wytycznych refundacyjnych kanadyjskiej organizacji CADTH z 2018 r. W ramach analiz przedłożonych w Kanadzie wnioskodawca również przekazał metaanalizę sieciową. W rekomendacji refundacyjnej wskazano, iż heterogeniczności badań wpływa na niepewność wnioskowania o porównywalnej skuteczności FF/UMEC/VI z innymi terapiami trójlekowymi u pacjentów z POChP. Ponadto zaznaczono, iż brakuje danych dla klinicznie istotnych punktów końcowych.

Porównanie leku Trelegy Ellipta z inną terapią trójlekową w jednym inhalatorze – lekiem Trimbow

Wnioskodawca w ramach metaanalizy sieciowej dokonał również porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii lekiem Trelegy Ellipta z ocenianym w Agencji w ostatnim czasie lekiem Trimbow.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazały na IS przewagę leku Trelegy Ellipta nad lekiem Trimbow, w zakresie poprawy czynności płuc:

- zmiana t-FEV1 – WMD (95%CI) = 0,08 (0,05; 0,11),
- odsetek pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml – OR (95%CI) = 1,73 (1,33; 2,25).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie jakości życia i kontroli objawów choroby. W metaanalizie sieciowej nie wykazano również różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowanych terapii.

Analizując powyższe dane należy mieć na względzie nieznany wpływ heterogeniczności włączonych badań na wyniki porównania oraz inne ograniczenia wymienione powyżej.

Porównanie leku Trelegy Ellipta z terapią dwulekową

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono również wyniki badań FULFIL i IMPACT, w których wnioskowaną technologię porównano z terapiami dwulekowymi. Przeprowadzone porównania bezpośrednie wskazują na przewagę terapii technologią wnioskowaną nad refundowanymi terapiami dwulekowymi.

W badaniu FULFIL odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących Trelegy Ellipta w porównaniu z grupą leczonych BUD/FORM m.in. pod względem:

- redukcji o ≥ 4 jednostki wyniku kwestionariusza SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tyg. terapii (OR=1,40; 95%CI: 1,16; 1,69; NNT=12; 95%CI: 8; 27);
- odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV1 w stosunku do wartości wyjściowych w 24. tyg. terapii (OR=3,84; 95%CI: 3,12; 4,73; NNT=4; 95%CI: 3; 4);

- zaostrzeń umiarkowanych i ciężkich w 24. tyg. terapii (rate ratio= 0,65; 95% CI: 0,49; 0,86);
- średniej rocznej częstości zaostrzeń choroby u pacjentów po niepowodzeniu ICS + LABA w 24. tyg. (Rate ratio= 0,37; 95% CI: 0,20; 0,71).

W badaniu IMPACT odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących Trelegy Ellipta w porównaniu z grupą leczonych UMEC/VI m.in. pod względem:

- redukcji o ≥ 4 jednostki wyniku kwestionariusza SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej w 52. tyg. terapii (OR=1,41; 95%CI: 1,26; 1,57; NNT=13; 95%CI: 10; 19);
- odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV1 w stosunku do wartości wyjściowych w 52. tyg. terapii (OR=1,63; 95%CI: 1,45; 1,83; NNT=10; 95%CI: 8; 13);
- zaostrzeń umiarkowanych i ciężkich w trakcie leczenia w 52. tyg. terapii (rate ratio= 0,75; 95% CI: 0,70; 0,81);

W badaniu FULFIL w zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z ocenianych punktów końcowych.

Natomiast w badaniu IMPACT u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oceniane w okresie 52 tyg. było istotnie statystycznie niższe niż w grupie pacjentów leczonych UMEC/VI (HR=0,58; 95% CI: 0,38; 0,88; p=0,011). Istotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów stosujących terapię wnioskowaną w porównaniu z terapią skojarzoną występowały AE prowadzące do zaprzestania leczenia lub utraty z badania.

Informacje z oceny leku Trelegy przeprowadzonej przez NICE (NICE Evidence summary 2018)

Analicy Agencji odnaleźli ocenę leku Trelegy wykonaną przez NICE. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Trelegy bazowała na wynikach badań IMPACT i FULFIL (włączonych do AKL wnioskodawcy). Oprócz przedstawienia i dokonania interpretacji wyników powyższych badań odniesiono się również do elementów bezpośrednio dotyczących stosowania leku w praktyce klinicznej. Zaznaczono, iż nie ma dowodów pochodzących z badań wskazujących na to czy stosowanie terapii trójskładnikowej z jednego inhalatora dostarcza korzyści w porównaniu z terapią trójskładnikową stosowaną z oddzielnych inhalatorów pod względem: przestrzegania przez pacjentów zaleceń dotyczących leczenia oraz łatwości stosowania inhalatorów. Jednakże wskazano, że terapia z zastosowaniem jednego inhalatora może być korzystniejsza dla osób mających trudności ze stosowaniem więcej niż jednego inhalatora, dla których schemat dawkowania leków jest kłopotliwy i którzy mają z tego powodu trudności z przestrzeganiem zaleceń lekarskich. Ponadto zaznaczono, iż terapia trójskładnikowa podawana z jednego inhalatora jest mało elastyczna i utrudnia zminię poszczególnych leków, jeśli leczenie wymaga takiej zmiany z jakiegokolwiek powodu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki analizy ekonomicznej dla porównań wnioskowanej interwencji z głównymi komparatorami przyjętymi w analizie wnioskodawcy – trójskładnikowymi schematami leczenia składającymi się z refundowanych w Polsce leków wziewnych stosowanych w dwóch inhalatorach z grupy ICS/LABA + LAMA. W analizie wnioskodawcy znajdują się dodatkowo wyniki porównania produktu Trelegy Ellipta z dwuskładnikowymi preparatami wybranymi na podstawie dostępności dowodów klinicznych umożliwiających porównanie bezpośrednie z produktem Trelegy Ellipta (UMEC/VI i BUD/FORM), a także z nierefundowanym trójskładnikowym produktem leczniczym Trimbrow (BDP/FORM/BGLY). W porównaniu z preparatem Trimbrow wnioskodawca założył, że lek ten będzie refundowany w ramach tej samej grupy limitowej co Trelegy Ellipta, a jego koszt oszacował na podstawie ceny leku odnalezioną w internecie.

W Polsce refundowana jest terapia trójlekowa składająca się z tych samych substancji, co FF/UMEC/VI w dwóch inhalatorach, czyli terapia FP + UMEC/VI (zamiast furoinianu flutykazonu refundowany jest propionian flutykazonu, jednak zgodnie z art. 15 ust. 9 ustawy Prawo Farmaceutyczne [Dz. Urz. Z 2017 r., poz. 2211] sole, estry, etery, izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy lub pochodne dopuszczonej do obrotu substancji czynnej uważa się za taką samą substancję czynną, jeżeli nie różnią się one w sposób znaczący od substancji czynnej swoimi właściwościami w odniesieniu do bezpieczeństwa lub skuteczności). Porównanie to zostało uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji (patrz rozdz. 6.2.4).

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI) w ramach leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą (ICS + LABA).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). W odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań, w ramach analizy wrażliwości, przygotowano również analizę minimalizacji kosztów (CMA) uwzględniającą komparatory trójskładnikowe.

Porównywane interwencje:

- Interwencja oceniana:
 - lek złożony z flutykazonu furoinianu, umeclidynium i vilanterolu (Trelegy Ellipta, FF/UMEC/VI),
- komparator główny:
 - ICS/LABA + LAMA:
 - FP/SAL + TIO,
 - FP/SAL + BGLY,
 - BDP/FORM + TIO,
 - BUD/FORM + TIO,
- komparatory dodatkowe:

- ICS/LAMA/LABA:
 - BDP/FORM/BGLY (produkt leczniczy Trimbrow),
- LAMA/LABA:
 - UMEC/VI,
- ICS/LABA:
 - BUD/FORM.

Perspektywa

- NFZ,
- wspólna (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni (35-letni) horyzont czasów – okres symulacji trwa do osiągnięcia przez kohortę 100. roku życia. W ramach analizy wrażliwości przetestowano horyzont czasowy wynoszący 52 tygodnie i horyzont czasowy wynoszący 5 lat.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

Model

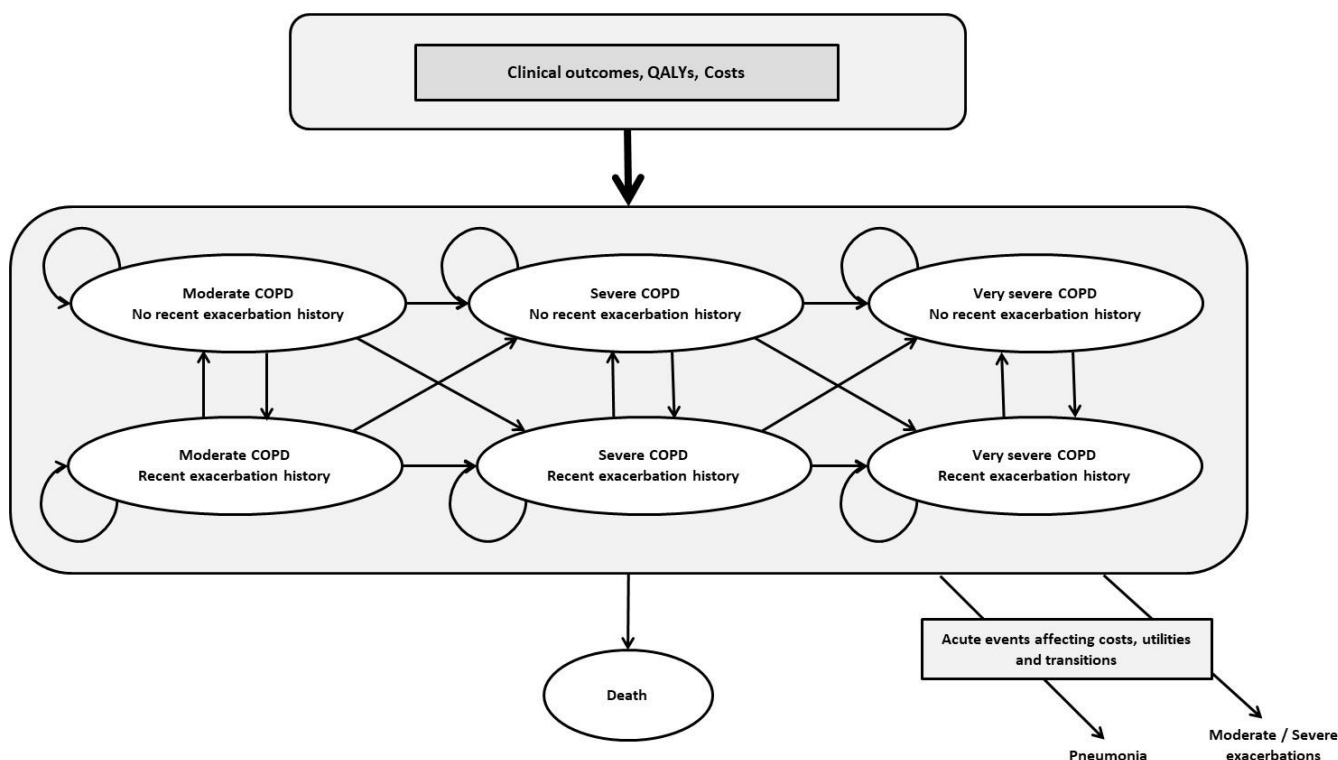
Struktura modelu składała się z dwóch części: wstępnego modelu przygotowanego na podstawie wyników z analizy klinicznej obejmującego pierwszy rok analizy oraz dyskretnego modelu Markowa obejmującego dalszy okres leczenia.

W modelu zaimplementowano cykle roczne, w ramach których modelowane są przejścia do poszczególnych stanów i naliczane są koszty oraz wyniki zdrowotne. Efekty zdrowotne mierzono za pomocą QALY oraz LYG.

W początkowej analizie uwzględniono bezpośrednio wyniki uzyskane w ramach AKL. Pacjenci w tej części mogą doświadczyć zapalenia płuc, zaostrzeń lub mogą umrzeć.

Model Markowa zakłada sześć stanów zdrowia opierających się o trzy kategorie ciężkości POChP (na podstawie wymodelowanego odsetka wartości należnej pacjenci przypisywani są do stanu umiarkowanego, ciężkiego lub bardzo ciężkiego POChP) oraz dwie kategorie dotyczące niedawnego przebycia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia (nieobecność/obecność). Założono, że pacjenci mogą przechodzić tylko w coraz cięższe stany (brak możliwości powrotu ze stanu ciężkiego POChP do stanu umiarkowanego oraz ze stanu bardzo ciężkiego POChP do stanu ciężkiego). W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

W modelu uwzględniono możliwość przerywania leczenia. Ze względu na wskazanie rejestracyjne (ograniczone do umiarkowanej i ciężkiej postaci POChP) dla analizowanej interwencji zastosowano opcję przerywania leczenia w przypadku bardzo ciężkiego POChP.

Rysunek 2 Struktura modelu wnioskodawcy (źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy)

Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na uwagi Agencji zawarte w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych przeprowadził CMA w ramach analizy wrażliwości zrównując w modelu CUA skuteczność w ramionach komparatorów ze skutecznością w ramieniu interwencji.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wiek pacjentów oszacowano jako średnią wartość z badań FULFIL i IMPACT ważoną liczebnością pacjentów w badaniach. Wzrost pacjentów przyjęto na podstawie średniego wzrostu Polaków z danych GUS (GUS 2009). Podział chorych ze względu na płeć, historię zaostrzeń na początku modelu oraz wyjściowy stan zdrowia mierzony za pomocą wyników SGRQ zaczerpnięto z wyników badania TORCH, którego celem była ocena redukcji ryzyka zgonu u chorych na POChP stosujących salmeterol lub propionian flutykazonu.

Do oszacowania wartości należnej FEV1 dla populacji uwzględnionej w modelu wykorzystano zależności pochodzące ze strony internetowej Alpha-1 Awareness UK, które umożliwiają oszacowanie tej wielkości w zależności od wieku i wzrostu pacjentów.

Początkowy rozkład pacjentów na stadia zaawansowania POChP obliczono na podstawie średniego odsetka wartości należnej FEV1 w grupie pacjentów rozpoczynających badania FULFIL i IMPACT (otrzymane wartości przeskalowano tak, aby uwzględniały jedynie stadium umiarkowane i ciężkie, zgodnie z populacją docelową w niniejszej analizie).

Skuteczność kliniczna

W początkowej analizie uwzględniono bezpośrednio wyniki uzyskane w ramach AKL (po 24. i 52. tyg. w modelu). Przyjęto przy tym uproszczone założenie, że występowanie zgonów naliczane jest jedynie w okresie od 25 do 52 tygodnia (brak zgonów w tygodniach 0-24), a także szereg założeń upraszczających w przypadku braku odpowiednich wyników dotyczących skuteczności leczenia dla założonego horyzontu czasowego (np. przyjęto, że średnia zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowej po 12 tygodniach leczenia jest równoważna zmianie po 24 tygodniach leczenia).

Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania POChP po 24 i 52 tyg. okresu początkowego obliczono na podstawie wyników AKL w zakresie zmian FEV1 dla ocenianej interwencji oraz przyjętych komparatorów. Populację pacjentów po 52 tyg. dodatkowo podzielono na pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia i tych,

u których zaostżenia nie wystąpiły na podstawie danych z badania FULFIL (dane nieopublikowane z oryginalnego raportu).

Śmiertelność uwzględnioną w modelu Markowa oszacowano na podstawie publikacji Afonso 2011, w której raportowano ogólny wskaźnik umieralności osób z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim POChP oraz osób bez POChP, a także tablic trwania życia (GUS 2016) oraz liczby zgonów spowodowanych POChP w Polsce w 2016 r. (GUS 2016b).

W celu wyznaczenia rocznego prawdopodobieństwa przejścia do kolejnych stanów ciężkości POChP roczną stopę spadku FEV1 wyznaczoną na podstawie regresji opartej na wynikach badania TORCH przekształcono w roczne prawdopodobieństwo przejść.

Do modelu zaimplementowano również roczny współczynnik zaostżeń przyjmując rozkład Poissona zgodnie z modelem oryginalnym. Wykorzystano dane z oryginalnego modelu, w tym oczekiwaną liczbę zdarzeń (λ), do której obliczenia wykorzystano współczynniki regresji wyznaczone w oparciu o wyniki badania TORCH (dane nieopublikowane). Wykorzystując oczekiwaną liczbę zaostżeń wyznaczono prawdopodobieństwo wystąpienia zaostżenia w 1 cyklu modelu dla każdego z rozpatrywanych stanów POChP.

Macierz przejścia pomiędzy stanami oszacowano na podstawie prawdopodobieństw wystąpienia zaostżeń oraz prawdopodobieństw przejść pomiędzy kolejnymi stanami ciężkości choroby.

Częstość występowania zapalenia płuc i prawdopodobieństwo przerwania leczenia dla każdego schematu leczenia w modelu wstępnym oraz modelu Markowa oszacowano na podstawie wyników analizy klinicznej.

W AE uwzględniono również *compliance*, czyli stopień przestrzegania przez pacjenta dawki i czasu przyjęcia leków zgodnie ze schematem zaleconym przez lekarza oszacowany w analizie podstawowej na podstawie badań klinicznych FULFIL i IMPACT (średnia ważona).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne wyodrębniając następujące kategorie:

- koszty leków,
- koszty leczenia po przerwaniu terapii,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty leczenia zaostżeń,
- koszty leczenia zapalenia płuc.

Koszt leku Trelegy Ellipta przyjęto na podstawie ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę zakładając, że [REDAKTOWANE]

Koszty komparatorów, poza preparatem Trimbow, oszacowano na podstawie danych sprzedażowych zaczerpniętych z portalu IKAR pro opierających się na danych NFZ i MZ. Wykorzystano przy tym dane sprzedażowe za okres styczeń – grudzień 2017. Koszt za DDD komparatorów trójlekowych refundowanych w Polsce kształtował się na poziomie 6,28-6,93 zł z perspektywy NFZ i 7,56-8,26 zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Koszt produktu leczniczego Trimbow (lek nierefundowany w Polsce) oszacowano na podstawie ceny odnalezionej w sieci internetowej. Założono przy tym, że w przypadku refundacji tego preparatu w Polsce, lek ten znajdzie się w tej samej grupie limitowej co produkt Trelegy Ellipta. Na tej podstawie obliczono odpłatność dla pacjenta oraz odpłatność NFZ. Przyjęta w ramach analizy ekonomicznej cena hurtowa brutto produktu Trimbow (243,79 zł za 30 dawek [REDAKTOWANE])

[REDAKTOWANE] Wyniki porównania kosztów stosowania preparatu Trelegy z preparatem Trimbow, uzyskane w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono w rozdziale 6.2.4 AWA.

U pacjentów, którzy przerwali leczenie, koszt kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji i interwencji opcjonalnych, oszacowano na podstawie średniej arytmetycznej kosztu za DDD wszystkich refundowanych w Polsce komparatorów włączonych do analizy (zarówno trójskładnikowych, jak i dwuskładnikowych).

Przy szacowaniu kosztów stanów zdrowia uwzględniono częstość oraz koszty hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych oszacowane na podstawie publikacji Nowak 2017 oraz danych JGP. Roczne koszty stanów zdrowia: umiarkowanego, ciężkiego i bardzo ciężkiego w analizie podstawowej wyniosły odpowiednio: 772,33 zł, 1962,41 zł oraz 2677,56 zł.

Koszty leczenia zaostrzeń oszacowano na podstawie publikacji odnalezionych w ramach przeglądu niesystematycznego. W analizie podstawowej przyjęto koszty na podstawie danych zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2011, przeskalowanych wskaźnikiem CPI na lata 2011-2017 zakładając, że koszt leczenia zaostrzenia umiarkowanego jest równy kosztowi leczenia zaostrzeń w ramach opieki ambulatoryjnej (635,89 zł w analizie podstawowej), natomiast koszt leczenia ciężkiego zaostrzenia jest równy kosztowi hospitalizacji (6731,54 zł w analizie podstawowej).

Koszty leczenia powikłań (zapalenia płuc) oszacowano na podstawie statystyk JGP na 2063,34 zł.

Użyteczności

Wnioskodawca przeszukał systematycznie bazę PubMed w celu wyszukania publikacji dotyczących jakości życia w zależności od stadium ciężkości POChP. Na podstawie wyszukiwania oraz referencji odnaleziono 15 publikacji spełniających zdefiniowane przez wnioskodawcę kryteria włączenia do analizy (patrz rozdz. 3.12.1 oraz aneks A2.2 AE). Po eliminacji publikacji uznanych za mało wiarygodne ze względu na opublikowane wartości użyteczności stanów zdrowia, do analizy podstawowej wybrano wyniki z publikacji Rutten-van Molken 2006 (normy dla UK), które uwzględnione były również w oryginalnym modelu. Wartości z dwóch innych źródeł testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wartości użyteczności stanów zdrowia w ramach analizy podstawowej dla stanu umiarkowanego, ciężkiego i bardzo ciężkiego wyniosły odpowiednio: 0,787, 0,750 i 0,647.

Dodatkowo założono spadek wartości QALY w przypadku wystąpienia zaostrzeń lub zapalenia płuc. Ponieważ nie odnaleziono odpowiednich danych dotyczących spadków użyteczności w ramach przeprowadzonego przeglądu, na podstawie oryginalnego przeglądu przyjęto wartości zaczerpnięte z wytycznych NICE 2010 dotyczących leczenia POChP zakładając, że spadek QALY w przypadku zapalenia płuc będzie porównywalny ze spadkiem QALY w przypadku umiarkowanego zaostrzenia POChP. Spadek wartości QALY dla umiarkowanego zaostrzenia oraz zapalenia płuc przyjęto na poziomie -0,011 QALY, a w przypadku ciężkiego zaostrzenia -0,020 QALY.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CUA

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną z zastosowaniem metody CUA. Wyniki CUA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki AE na podstawie CUA (analiza podstawowa)

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	interwencja	komparator	interwencja	komparator
FF/UMEC/VI vs FP/SAL+TIO				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM+TIO				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	interwencja	komparator	interwencja	komparator
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	
FF/UMEC/VI vs FP/SAL+BGLY				
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	
FF/UMEC/VI vs BDP/FORM+TIO				
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Perspektywa NFZ:

Zgodnie z wynikami analizy CUA przedłożonej przez wnioskodawcę stosowanie produktu leczniczego Trelegy Ellipta wiąże się z lepszą skutecznością i oszczędnościami w porównaniu z obecnie refundowanymi terapiami trójlekowymi włączonymi do analizy: FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO, FP/SAL+ BGLY, BDP/FORM+TIO. Lek Trelegy Ellipta w porównaniu z tymi terapiami jest więc terapią dominującą. Uzyskany z modelu efekt inkrementalny dla powyższych porównań mieści się w zakresie [redacted], a różnica kosztów w zakresie [redacted].

Perspektywa NFZ + pacjent:

Zgodnie z wynikami analizy CUA przedłożonej przez wnioskodawcę stosowanie produktu leczniczego Trelegy Ellipta wiąże się z lepszą skutecznością i wyższymi kosztami w porównaniu ze wszystkimi refundowanymi terapiami włączonymi do analizy. Współczynnik ICUR dla porównania analizowanego leku z poszczególnymi komparatorami wyniósł:

- [redacted] dla porównania z leczeniem FP/SAL+TIO,
- [redacted] dla porównania z leczeniem BUD/FORM+TIO,
- [redacted] dla porównania z leczeniem FP/SAL+ BGLY,
- [redacted] dla porównania z leczeniem BDP/FORM+TIO.

Wszystkie otrzymane przez wnioskodawcę współczynniki ICUR dla perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjent) znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. poniżej 134 514 zł).

CMA

Zdaniem analityków Agencji przedłożona przez wnioskodawcę analiza kliniczna nie dostarcza wiarygodnych dowodów świadczących o wyższej skuteczności produktu leczniczego Trelegy Ellipta w porównaniu z refundowanymi w POChP preparatami wziewnymi umożliwiającymi leczenie trzema substancjami czynnymi w dwóch inhalatorach. W związku z powyższym podstawowym scenariuszem analizy ekonomicznej powinna być analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów w odpowiedzi na pismo Agencji w sprawie niespełnienia minimalnych wymagań, w ramach analizy wrażliwości. Wyniki CMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki AE na podstawie CMA (analiza wrażliwości)

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	interwencja	komparator	interwencja	komparator
FF/UMEC/VI vs FP/SAL+TIO				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM+TIO				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
FF/UMEC/VI vs FP/SAL+ BGLY				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
FF/UMEC/VI vs BDP/FORM+TIO				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				

Zgodnie z wynikami analizy CMA przedłożonej przez wnioskodawcę stosowanie produktu leczniczego Trelegy Ellipta wiąże się z kosztami z perspektywy NFZ w porównaniu ze wszystkimi komparatorami trójlekowymi włączonymi do analizy. Różnica kosztów dla porównania interwencja vs komparator kształtuje się w zakresie od dla porównania analizowanego produktu leczniczego z leczeniem BDP/FORM+TIO do dla porównania z FP/SAL+ BGLY.

Koszt stosowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta w perspektywie wspólnej wiąże się z kosztami w porównaniu ze wszystkimi refundowanymi komparatorami trójlekowymi włączonymi do analizy. kosztów dla porównania interwencja vs komparator kształtuje się w zakresie od dla porównania analizowanego produktu leczniczego z leczeniem BUD/FORM+TIO do dla porównania z BDP/FORM/BGLY, co wskazuje

Poniżej przedstawiono oszacowanie kosztów rocznych terapii lekiem Trelegy (FF/UMEC/VI) w porównaniu ze schematem FP + UMEC/VI przedstawione przez wnioskodawcę w ramach odpowiedzi wnioskodawcy na pismo Agencji dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań, zgodnie z którymi koszt stosowania leku Trelegy jest niższy w porównaniu ze schematem FP + UMEC/VI. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych porównał roczne koszty stosowania leku Trelegy w porównaniu ze schematem FP + UMEC/VI. Należy przy tym podkreślić, że przyjęte przez wnioskodawcę dawkowanie na podstawie DDD w ramieniu komparatora (FP w dawce na podstawie DDD: 600 µg lub 1500 µg, w zależności od preparatu + UMEC/VI w dawce 55/22 µg) może być zawyżone w stosunku do interwencji (FF/UMEC/VI w dawce 92/52/22 µg), co może przekładać się na wyższe koszty w ramieniu komparatora.

Tabela 34. Porównanie rocznych kosztów terapii FF/UMEC/VI i FP +UMEC/VI

Interwencja	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa wspólna [zł]
FF/UMEC/VI		
FP + UMEC/VI	2452,16	3568,73

5.2.2. Wyniki analizy progowej

CUA

Wyznaczono progowe ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (ICUR), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji – patrz wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 35. Ceny progowe dla ICUR na podstawie CUA (analiza podstawowa)

Porównanie	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa wspólna [zł]	Proponowana CZN [zł]
FF/UMEC/VI vs FP/SAL+TIO	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM+TIO	[redacted]	[redacted]	
FF/UMEC/VI vs FP/SAL+ BGLY	[redacted]	[redacted]	
FF/UMEC/VI vs BDP/FORM+TIO	[redacted]	[redacted]	

Z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta) ceny progowe dla produktu Trelegy Ellipta dla porównań przedstawionych powyżej są [redacted] niż proponowana przez wnioskodawcę CZN.

CMA

Wyznaczono progowe ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta, dla których koszt inkrementalny interwencji ocenianej względem komparatora jest równy 0,00 zł, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych – patrz wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 36. Ceny progowe na podstawie CMA (analiza wrażliwości)

Porównanie	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa wspólna [zł]	Proponowana CZN [zł]
FF/UMEC/VI vs FP/SAL+TIO	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FF/UMEC/VI vs BUD/FORM+TIO	[redacted]	[redacted]	
FF/UMEC/VI vs FP/SAL+ BGLY	[redacted]	[redacted]	
FF/UMEC/VI vs BDP/FORM+TIO	[redacted]	[redacted]	

Z perspektywy NFZ ceny progowe dla produktu Trelegy Ellipta dla porównań przedstawionych powyżej są [redacted] niż proponowana przez wnioskodawcę CZN.

Z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) ceny progowe dla produktu Trelegy Ellipta - dla porównań zawartych w analizie wnioskodawcy są [redacted] niż proponowana przez wnioskodawcę CZN. [redacted]

W związku z brakiem wiarygodnych dowodów świadczących o wyższej skuteczności produktu leczniczego Trelegy Ellipta w porównaniu z refundowanymi w POChP preparatami wziewnymi umożliwiającymi leczenie trzema substancjami czynnymi w dwóch lub trzech inhalatorach w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Należy podkreślić, że cena progowa zgodna z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych została oszacowana przez wnioskodawcę względem komparatorów wybranych do analizy na podstawie dostępności danych klinicznych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa produktem Trelegy Ellipta, a nie względem najtańszego schematu trójlekowego stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym wnioskodawca nie przedstawił ceny zbytu netto zgodnej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 19 scenariuszy i dodatkowo wariant CMA (wyniki przedstawiono w rozdz. 5.2.1 na str. 54). Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki inkrementalne zostały przedstawione w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki liczbowe scenariuszy z największymi zmianami względem wariantu podstawowego.

Tabela 37. Współczynniki ICUR w jednokierunkowej analizie wrażliwości analizy CUA

Wariant	FF/UMEC/VI vs FP/SAL+TIO [zł/QALY]		FF/UMEC/VI vs BUD/Form+TIO [zł/QALY]		FF/UMEC/VI vs FP/SAL+ BGLY [zł/QALY]		FF/UMEC/VI vs BDP/Form+TIO [zł/QALY]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty komparatorów: Obwieszczenie MZ – średnia z uwzględnieniem odpłatności dla pacjentów powyżej 75 r.ż	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty komparatorów: Obwieszczenie MZ – średnia bez uwzględnienia odpłatności dla pacjentów powyżej 75 r.ż	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty stanów zdrowia uwzględniające jedynie wizyty ambulatoryjne	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty zaostrzeń na podst. publ kacji Jahnz Różyk 2011	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty zaostrzeń na podst. publikacji Bandurska 2017	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności stanów zdrowia na podst. publ kacji Einarson 2015 (wartości w badaniach)	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności stanów zdrowia na podst. publ kacji Einarson 2015 (wartości wykorzystane w analizach ekonomicznych)	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności stanów zdrowia na podst. publ kacji Wacker 2016	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy: 1 rok	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy: 5 lat	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	■	■	■	■	■	■	■	■
Compliance: na podst. publ kacji Toy 2011	■	■	■	■	■	■	■	■
Compliance: na podst. publikacji Kardas 2015	■	■	■	■	■	■	■	■
Śmiertelność we wstępnym modelu: nieuwzględniona	■	■	■	■	■	■	■	■
Wyniki dla BUD/Form z 52-tygodniowego okresu leczenia: uwzględnione	■	■	■	■	■	■	■	■
Średnia roczna liczba zaostrzeń: na podstawie badania IMPACT	■	■	■	■	■	■	■	■
Przerywanie leczenia we wstępnym modelu: nieuwzględnione	■	■	■	■	■	■	■	■
Przerywanie leczenia w modelu Markowa: nieuwzględnione	■	■	■	■	■	■	■	■

W perspektywie NFZ:

- dla porównań z: FP/SAL+TIO, BUD/Form+TIO i FP/SAL+ BGLY we wszystkich wariantach analizy wrażliwości terapia FF/UMEC/VI była terapią dominującą (bardziej skuteczną i tańszą), poza scenariuszem, w którym przyjęto współczynniki *compliance* w praktyce klinicznej na podstawie publikacji Toy 2011, dla którego ICUR mieścił się w zakresie [redacted] (poniżej progu opłacalności);
- dla porównania z BDP/Form+TIO we wszystkich wariantach analizy wrażliwości terapia FF/UMEC/VI była terapią dominującą.

W perspektywie wspólnej:

- dla porównań z: FP/SAL+TIO i BDP/Form+TIO [redacted]; maksymalne współczynniki ICUR odnotowano dla wariantu analizy o horyzoncie czasowym równym 1 rok – odpowiednio [redacted] i [redacted] dla obu porównań;
- dla porównania z BUD/Form+TIO [redacted]; maksymalny współczynnik ICUR odnotowano dla wariantu analizy z *compliance*: na podst. publikacji Toy 2011 – [redacted];
- dla porównania z FP/SAL+ BGLY [redacted], a maksymalny współczynnik ICUR odnotowano dla wariantu analizy o horyzoncie czasowym równym 1 rok – [redacted];
- w prawie wszystkich wariantach analizy produkt Trelegy Ellipta okazał się kosztowo-efektywny; jedynie w porównaniu z BDP/Form+TIO w wariantcie zakładającym horyzont czasowy analizy równy 1 rok współczynnik ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 1000 symulacji przypisując wybrane rozkłady prawdopodobieństwa do poszczególnych parametrów, tj.: parametry ryzyka względnego, ilorazu szans, hazardu względnego, odsetki pacjentów (np. przerywających terapię), prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów modelu, wartości użyteczności, czy parametrów kosztowych. Wybór rozkładów prawdopodobieństwa dla poszczególnych parametrów/grup parametrów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdz. 2.13 AE (str. 32).

Uzyskane przez wnioskodawcę krzywe akceptowalności przedstawiono na wykresach poniżej.

Rysunek 3. Krzywe akceptowalności, FF/UMEC/VI vs FP/SAL+TIO

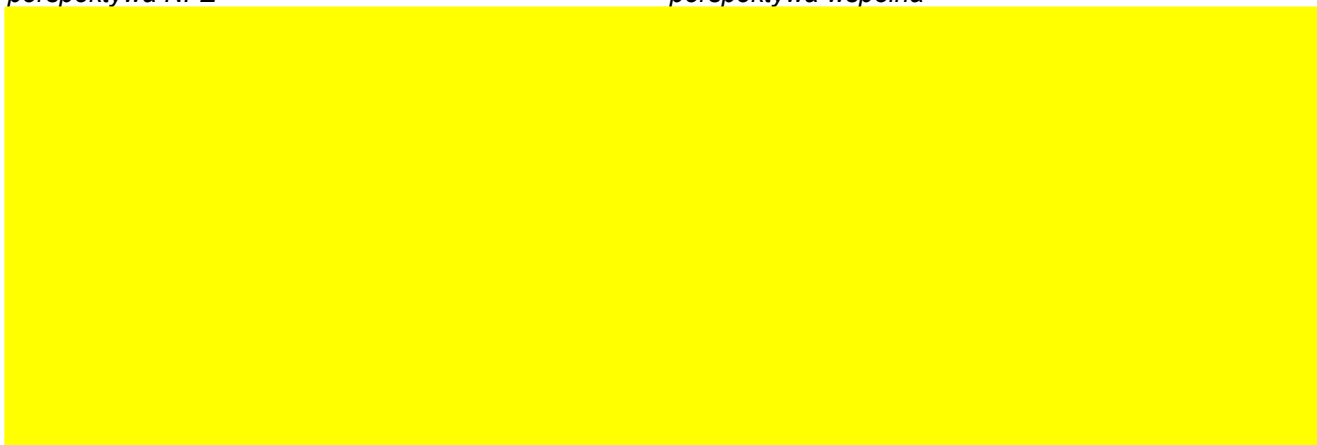
perspektywa NFZ

perspektywa wspólna

Rysunek 4. Krzywe akceptowalności, FF/UMEC/VI vs BUD/FORM+TIO

perspektywa NFZ

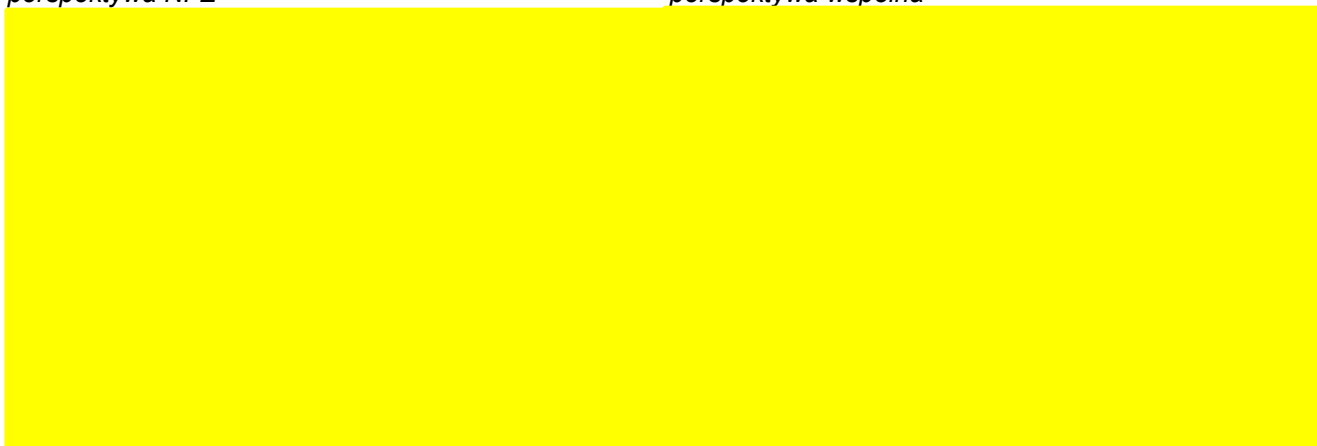
perspektywa wspólna



Rysunek 5. Krzywe akceptowalności, FF/UMEC/VI vs FP/SAL+BGLY

perspektywa NFZ

perspektywa wspólna



Rysunek 6. Krzywe akceptowalności, FF/UMEC/VI vs BDP/FORM+TIO

perspektywa NFZ

perspektywa wspólna



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji. Populacja została określona zgodnie z wnioskiem na dzień jego złożenia, jednak zgodnie ze streszczeniem opinii Committee for Medicinal Products for Human Use z 20 września 2018 r. wskazanie rejestracyjne dla leku Trelegy zostało rozszerzone i przyjęło brzmienie: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β2-agonistą lub długodziałającym β2-agonistą w skojarzeniu z długodziałającym antagonistą receptorów muskarynowych (w celu kontroli objawów i zapobieganiu zaostrzeń).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Komparator w AE nie jest spójny z komparatorem w APD i AKL wnioskodawcy. Nie uwzględniono wszystkich refundowanych w analizowanym wskazaniu możliwych złożań terapii trójskładnikowej LAMA + LABA + ICS.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Jako technikę analityczną w analizie podstawowej wybrano CUA, a w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	We wstępnym modelu wyniki zaczerpnięto z przeglądu systematycznego. Należy jednak zauważyć, że w przypadku CUA wyniki kliniczne uzyskano w wyniku porównania sieciowego odznaczającego się małą wiarygodnością. W modelu Markowa (okres po pierwszym roku analizy) prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów analizy, śmiertelność i współczynnik zaostrzeń wyznaczono nie na podstawie przeglądu systematycznego, a na podstawie wyników badań niewłączonych do przeglądu systematycznego: badania TORCH, którego celem była ocena redukcji ryzyka zgonu u chorych na POChP stosujących salmeterol lub propionian flutykazonu oraz badania Afonso 2011, w którym raportowano ogólny wskaźnik umieralności z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim POChP i danych specyficznych dla Polski.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy (35-letni), a w ramach analizy wrażliwości przetestowano horyzont roczny i 5-letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 178 analizy ekonomicznej):

- *Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.*
- *W analizie założono, że pacjent leczony Trelegy który osiągnie stan bardzo ciężki POChP przerywa leczenie. Takiemu pacjentowi naliczane są koszty przerywania leczenia. Założenie to wynika z zapisów ChPL Trelegy zgodnie z którymi leczeni FF/UMEC/VI mogą być pacjenci w stanach od umiarkowanego do ciężkiego.*
- *Zgodnie z oryginalnym modelem przyjęto, że spadek jakości życia związany z zapaleniem płuc jest porównywalny ze spadkiem jakości życia w przypadku wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia.*

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę użyteczności kosztów (CUA). Zdaniem analityków Agencji, w związku z brakiem wiarygodnych dowodów świadczących o wyższej skuteczności produktu leczniczego Trelegy Ellipta w porównaniu z refundowanymi preparatami wziewnymi mogącymi być technologią opcjonalną dla produktu Trelegy Ellipta w opinii analityków Agencji analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona metodą minimalizacji kosztów. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na uwagi Agencji zawarte w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych przeprowadził CMA w ramach analizy wrażliwości zrównując w modelu CUA skuteczność w ramionach komparatorów ze skutecznością w ramieniu interwencji. Wnioskodawca wyznaczył również ceny progowe dla poszczególnych porównań w ramach CMA.

W CUA i CMA uwzględniono jedynie komparatory z grupy ICS/LABA + LAMA, dla których istniała możliwość porównania z wnioskowaną interwencją w ramach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji zasadne byłoby porównanie się w ramach analizy ekonomicznej ze wszystkimi refundowanymi terapiami trójlekowymi w ramach schematów leczenia: ICS/LABA + LAMA, LAMA/LABA + ICS oraz LAMA + LABA + ICS, ze względu na fakt, że wszystkie te schematy stanowią potencjalne komparatory dla preparatu Trelegy Ellipta

Zasadniczym ograniczeniem założeń modelu CUA jest brak wiarygodnych danych dotyczących porównania skuteczności analizowanego leku z komparatorami w AKL wnioskodawcy i oparcie analizy na porównaniu sieciowym, do którego włączono badania o wysokiej heterogeniczności (patrz rozdz. 4 AWA). W ramach dodatkowych informacji analitycy Agencji przedstawili ponadto wyniki badania Bremner 2018, które umożliwiło porównanie bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa terapii FF/UMEC/IV (produkt Trelegy Ellipta) z tymi samymi substancjami czynnymi w dwóch inhalatorach, tj. FF/VI + UMEC. Należy podkreślić, że w Polsce refundowana jest inna terapia trójlekowa składająca się z tych samych substancji, co FF/UMEC/VI, czyli terapia FP + UMEC/VI (zamiast furoinianu flutykazonu refundowany jest propionian flutykazonu, jednak zgodnie z art. 15 ust. 9 ustawy Prawo Farmaceutyczne [Dz. Urz. Z 2017 r., poz. 2211] sole, estry, etery, izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy lub pochodne dopuszczonej do obrotu substancji czynnej uważa się za taką samą substancję czynną, jeżeli nie różnią się one w sposób znaczący od substancji czynnej swoimi właściwościami w odniesieniu do bezpieczeństwa lub skuteczności – patrz rozdz. 4.2.2 AWA).

Wybór dożywnego horyzontu czasowego w analizie wnioskodawcy należy uznać za właściwy ze względu na fakt, iż POChP jest chorobą przewlekłą, a koszty terapii ponoszone są do końca życia pacjenta, jednak należy zwrócić uwagę na dużą niepewność odnośnie długoterminowych wyników zdrowotnych (patrz rozdz. 5.3.2).

W analizie ekonomicznej założono, że pacjent leczony lekiem Trelegy po osiągnięciu stanu bardzo ciężkiego POChP przerywa leczenie. Założenie to jest zgodne z zapisem w ChPL dla leku Trelegy, zgodnie z którym produkt ten może być stosowany jedynie u pacjentów w stanach od umiarkowanego do ciężkiego.

W opinii analityków Agencji wariant AE przeprowadzony techniką CMA stanowi podstawowy wariant analizy. Zrównanie skuteczności w obu ramionach interwencji zostało wykonane prawidłowo, jednak należy zaznaczyć, że analiza CMA obarczona jest licznymi ograniczeniami, podobnie jak CUA, tj. brak uwzględnienia wszystkich komparatorów i brak długoterminowych wyników dotyczących skuteczności leczenia ocenianą interwencją.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 178 analizy ekonomicznej):

- *Początkowy wiek kohorty oszacowano na podstawie charakterystyk pacjentów w badaniach FULFIL oraz IMPACT, w Polsce średni wiek pacjentów z POChP może się nieznacznie różnić od uwzględnionego w analizie. W badaniu Nowak 2017 średni wiek 2756 chorych z POChP wynosił 62 lata, natomiast w badaniu Boros 2012 średni wiek 8537 pacjentów powyżej 35 r.ż. wynosił około 64 lata.*
- *Efektywność Trelegy oraz komparatorów, a także ryzyko wystąpienia zapalenia płuc oraz utratę z badania określono w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania.*
- *W modelu przyjęto uproszczone założenie, że średnia zmiana t-FEV1 w okresie 12 tygodni jest równoważna zmianie w okresie 24 tygodni leczenia.*
- *W modelu ze względu na brak danych dotyczących średniej zmiany wartości należnej FEV1 w 24 tyg. okresie leczenia dla schematów BDP/FORM/BGLY, BDP/FORM+TIO oraz UMEC/VI w tym okresie przyjęto brak różnic między tymi komparatorami a FF/UMEC/VI (Trelegy).*
- *W przypadku schematów, dla których nie ma danych odnośnie do średniej zmiany wartości należnej FEV1 po 52 tygodniach leczenia założono, że w okresie 0-24 tygodnie pacjenci przechodzą zgodnie ze zmianą wartością należną FEV1 dla tego okresu, a następnie w czasie 25-25 tygodnie przechodzą między stanami zgodnie z macierzą przejść oszacowaną dla okresu 28 tygodni.*

Komentarz analityków Agencji:

Zasadniczym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku. W analizie ekonomicznej dane dotyczące skuteczności oparto na wynikach AKL z pierwszego roku leczenia, a w późniejszym okresie modelowano je na podstawie danych literaturowych (w dużej mierze na podstawie badania TORCH, którego celem była ocena redukcji ryzyka zgonu u chorych na POChP stosujących salmeterol lub propionian flutykazonu).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono koszty stosowanych produktów leczniczych na podstawie danych sprzedażowych z okresu styczeń-grudzień 2017 r., co stanowi prawidłowe podejście uwzględniające rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika i pacjentów. Nie uwzględniono jednak danych z komunikatu DGL z dn. 25 czerwca 2018 r. – aktualnych na dzień złożenia wniosku. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań wskazał, że w związku z przyjęciem kosztów z perspektywy pacjenta na podstawie uchwały Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności za IV kwartał 2017 r. obejmującej okres styczeń – grudzień 2017 r., najbardziej aktualnej na dzień złożenia wniosku, celem zachowania spójności danych z wydatkami z perspektywy płatnika i pacjenta, w AE wnioskodawcy wykorzystano dane z komunikatu DGL również za okres styczeń – grudzień 2017 r. Dane kosztowe w związku z założeniami wnioskodawcy można więc uznać za aktualne na dzień złożenia wniosku. Biorąc jednak pod uwagę okres, z którego pochodzą dane NFZ, dane te nie odzwierciedlają realnych kosztów NFZ i pacjenta ponoszonych aktualnie na leki refundowane w ramach leczenia POChP, ze względu na rozszerzenia od maja 2018 roku programu leki 75+.

Poważnym ograniczeniem w zakresie szacowania kosztów komparatorów jest uwzględnienie stosowanych dawek leków wziewnych na podstawie DDD ustalonych przez WHO oraz danych sprzedażowych dla leków wziewnych ogółem. Dawki DDD ustalone przez WHO dla pojedynczych substancji mogą nie mieć przełożenia na średnie dawki tych substancji stosowane w terapii trójskładnikowej. Podobnie dane sprzedażowe obejmują leki stosowane w populacji szerszej niż wnioskowana. Wiele leków włączonych do analizy, refundowanych jest bowiem w leczeniu POChP (stosowane nie tylko w złożeniach trójskładnikowych, ale też w monoterapii i złożeniach dwuskładnikowych), a także astmy i eozynofilowego zapalenia oskrzeli. Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania cen nie odnoszą się więc do populacji wnioskowanej.

U pacjentów, którzy przerwali leczenie, koszt kolejnych linii leczenia oszacowano na podstawie średniej arytmetycznej kosztu za DDD wszystkich refundowanych w Polsce komparatorów włączonych do analizy (trójskładnikowych i dwuskładnikowych). Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia takiego oszacowania.

Koszty leczenia zaostrzeń oszacowano na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2011, przeskalowanych wskaźnikiem CPI na lata 2011-2017. W związku z dynamiką zmian w leczeniu POChP w ostatnich latach, koszty te mogą nie odpowiadać sytuacji aktualnej.

Wartości użyteczności stanów zdrowia ustalono na podstawie przeglądu systematycznego bazy MEDLINE. Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do sposobu wyszukiwania i wyboru wartości użyteczności.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizie wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Wnioskodawca zaznaczył, iż model AE poddano walidacji wewnętrznej, analizując wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów, sprawdzając kod źródłowy pod względem błędów syntaktycznych oraz testując powtarzalność wyników przy wprowadzeniu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W AE przeprowadzono również analizę konwergencji poprzez wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności leczenia populacji docelowej za pomocą ocenianej interwencji. W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu nie odnaleziono analiz ekonomicznych, w ramach których porównywano koszty i efekty zdrowotne wynikające ze stosowania preparatu Trelegy z innymi schematami trójlekowymi stanowiącymi odpowiedni komparator dla wnioskowanej interwencji.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeszukał niesystematycznie bazę MEDLINE celem odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki można było porównać z wynikami analizy. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną publikację Dan-Tan 2017 z badania przeprowadzonego w Kanadzie na podstawie danych pochodzących z ubezpieczenia zdrowotnego 53 349 pacjentach z POChP, dla których dostępne były 2-letnie dane. Średnia liczba zaostrzeń umiarkowanych w przeliczeniu na jednego pacjenta w badaniu wyniosła 0,124, podczas gdy w modelu

Średnia liczba ciężkich zaostrzeń w przeliczeniu na jednego pacjenta w badaniu Dan-Tan 2017 wyniosła 0,063 i

Ponieważ częstości występowania zaostrzeń pochodzące z publikacji Dan-Tan 2017 dotyczyły pełnej populacji pacjentów z POChP (bez rozgraniczenia na stan ciężkości choroby i stosowane leczenie), możliwość wyciągnięcia wniosków z ich porównania z wartościami uzyskanymi w wyniku modelowania przez wnioskodawcę jest ograniczona.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem wiarygodnych dowodów świadczących o wyższej skuteczności produktu leczniczego Trelegy Ellipta w porównaniu z refundowanymi preparatami wziewnymi mogącymi być technologią opcjonalną dla produktu Trelegy Ellipta w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Z tego powodu wariant minimalizacji kosztów stanowi w opinii analityków Agencji podstawowy wariant analizy.**

Z uwagi na brak porównania kosztów stosowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta ze wszystkimi możliwymi komparatorami w ramach analizy przedłożonej przez wnioskodawcę, analitycy Agencji przygotowali wariant CMA, w ramach którego porównano roczne koszty interwencji wnioskowanej oraz stosowania wszystkich możliwych opcji alternatywnych (wszystkich możliwych złożań schematów trójskładnikowych tj. LABA/ICS + LAMA, LAMA/LABA + ICS oraz LAMA + LABA + ICS refundowanych w Polsce, które mogłyby być zastąpione przez produkt Trelegy Ellipta). W oszacowaniach uwzględniono jedynie koszty leków. Pozostałe koszty uznano za nieróżnicujące.

W ramach niniejszych obliczeń zaktualizowano model wnioskodawcy o najnowsze dane kosztowe: Obwieszczenie MZ z dnia 29 sierpnia 2018 roku, komunikat DGL z 24 września 2018 r. i Uchwałę Rady NFZ z dn. 17.09.2018 r. Przy szacowaniu kosztów komparatorów przyjęto najnowsze dane sprzedażowe na okres styczeń – czerwiec 2018 r.

Roczny koszt wnioskowanej technologii medycznej porównano również z kosztem najtańszej prezentacji terapii trójskładnikowej produktami, które zawierają takie same substancje czynne jak we wnioskowanej technologii. Z uwagi na brak refundacji furoinianu flutykazonu (FF), w obliczeniach, w ramieniu komparatora założono stosowanie propionianu flutykazonu (FP) w połączeniu z UMEC/VI. Szukano najtańszej prezentacji leku, umożliwiającej podanie leku w dawce zgodnej z DDD lub do niej zbliżonej. Należy zaznaczyć, że wyniki odnalezionej przez analityków Agencji metaanalizy dwóch badań (Tomlinson 2017), przeprowadzonych w populacji młodzieży i dorosłych z przewlekłą astmą wskazują na porównywalną skuteczność furoinianu flutykazonu w dawce 100 µg raz dziennie oraz propionianu flutykazonu w dawce 250 µg dwa razy dziennie pod względem zmiany parametru FEV1 względem wartości wyjściowej (patrz rozdz. 4.2.1).

Dodatkowo, w związku z niedawnym procesem oceny przez Agencję produktu leczniczego Trimbrow (terapia trójskładnikowa LABA/LAMA/ICS podawana z jednego inhalatora), do analizy włączono ten lek przy założeniu,

że będzie on refundowany i przyjmując jego cenę na podstawie AWA dla tego produktu (AWA nr OT.4330.12.2018 dla leku Trimbrow).

Wyniki oszacowań własnych Agencji

Szczegółowe wyniki porównania kosztów rocznych produktu Trelegy Ellipta oraz innych schematów trójlekových znajdują się w Załączniku 6 AWA na str. 109. Poniżej przedstawiono analizę kluczowych wyników tego porównania.

Zgodnie z wynikami oszacowań analityków Agencji roczny koszt stosowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy NFZ i pacjenta. Oszacowania są zgodne z obliczeniami wnioskodawcy.

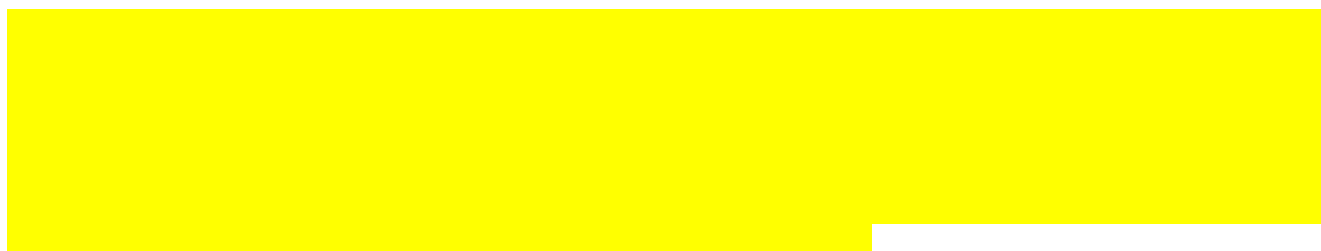


Tabela 39. Porównanie rocznych kosztów stosowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta oraz innych trójskładnikowych schematów leczenia POChP – zestawienie

Kategoria	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa pacjenta [zł]	Perspektywa wspólna [zł]
FF/UMEC/VI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICS/LABA + LAMA*	2205 – 2409	315 – 650	2646 – 2895
LAMA/LABA + ICS*	1985 – 2910	710 – 1036	2710 – 3805
LAMA + LABA + ICS*	1676 – 2956	336 – 808	2166 – 3472

*Przedstawiono zakres kosztów dla wszystkich możliwych schematów w ramach danej grupy.

FF/UMEC/VI w porównaniu z najtańszą prezentacją schematu FP + UMEC/VI

Zgodnie z wynikami analizy CMA przedstawionymi w tabeli poniżej, roczny koszt stosowania produktu Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI) w porównaniu z najtańszą prezentacją schematu FP + UMEC/VI (Flixotide Dysk 500 µg + Anoro 55/22 µg) jest [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta [redacted].

Należy zauważyć, że przyjęte dawkowanie w ramieniu komparatora (FP w dawce 500 µg + UMEC/VI w dawce 55/22 µg) może być zawyżone w stosunku do interwencji (FF/UMEC/VI w dawce 92/52/22 µg) i przekładać się na wyższe koszty w ramieniu komparatora.

Tabela 40. Wyniki CMA dla porównania FF/UMEC/VI w porównaniu z najtańszą prezentacją schematu FP + UMEC/VI

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	interwencja	komparator	interwencja	komparator
FF/UMEC/VI vs FP + UMEC/VI				
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Proponowana CZN interwencji [zł]	[redacted]			
Cena progowa [zł]	[redacted]		[redacted]	

FF/UMEC/VI vs BDP/FORM/BGLY (lek Trimbrow)

Zgodnie z wynikami analizy CMA przedstawionymi w tabeli poniżej, roczny koszt stosowania produktu Trelegy Ellipta [redacted]

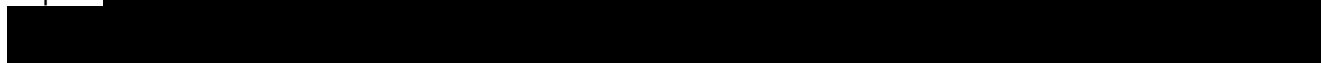


Tabela 41. Wyniki CMA dla porównania FF/UMEC/VI vs BDP/FORM/BGLY (lek Trimbrow)

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	interwencja	komparator	interwencja	komparator
Parametr				
FF/UMEC/VI vs BDP/FORM/BGLY* (wariant z RSS)				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Proponowana CZN interwencji [zł]				
Cena progowa [zł]				

* Produkt Trimbrow jest obecnie nier refundowany; we wrześniu 2018 roku podlegał ocenie AOTMiT. Przyjęto cenę uwzględniającą RSS za AWA nr OT.4330.12.2018 dla powyższego leku.

FF/UMEC/VI w porównaniu z najtańszym schematem trójlekowym

Zgodnie z wynikami analizy CMA przedstawionymi w tabeli poniżej, koszt stosowania produktu Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI) jest [redacted] w porównaniu z najtańszym refundowanym schematem trójlekowym (BGLY + IND + BDP) z perspektywy NFZ [redacted]

Tabela 42. Wyniki CMA dla porównania FF/UMEC/VI z najtańszym schematem trójlekowym

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	interwencja	komparator	interwencja	komparator
Parametr				
FF/UMEC/VI vs BGLY + IND + BDP				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Proponowana CZN interwencji [zł]				
Cena progowa [zł]				

5.4. Komentarz Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji zaktualizowali dane kosztowe zebrane przez wnioskodawcę i przygotowali wariant CMA umożliwiający porównanie rocznych kosztów stosowania interwencji wnioskowanej oraz stosowania możliwych opcji alternatywnych (wszystkich możliwych złożonych schematów trójlekowych tj. LABA/ICS + LAMA, LAMA/LABA + ICS oraz LAMA + LABA + ICS refundowanych w Polsce, które mogłyby być zastąpione przez produkt Trelegy Ellipta). Wyniki obliczeń wykazały, że [redacted]

Analogicznie analitycy Agencji przeprowadzili również analizę CMA porównując koszty stosowania leku Trelegy Ellipta z kosztami: najtańszej prezentacji schematu leczenia FP + UMEC/VI, preparatu Trimbrow (BDP/FORM/BGLY zakładając cenę uwzględniającą RSS za AWA nr OT.4330.12.2018) oraz najtańszego refundowanego schematu trójlekowego (wybranego na podstawie analizy kosztów rocznych leków wszystkich możliwych schematów terapii ICS, LAMA i LABA, które mogą być stosowane w Polsce). W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków i przyjęto roczny horyzont czasowy.

Wyniki CMA przeprowadzonej w ramach obliczeń własnych dotyczącej porównania leku Trelegy Ellipta w porównaniu z najtańszą prezentacją schematu FP + UMEC/VI (Flixotide Dysk 500 µg + Anoro 55/22 µg) wskazują na [redacted] roczne koszty stosowania wnioskowanej interwencji [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej NFZ oraz pacjenta. Należy jednak zauważyć, że przyjęte

dawkowanie w ramieniu komparatora (FP w dawce 500 µg + UMEC/VI w dawce 55/22 µg) może być zawyżone w stosunku do interwencji (FF/UMEC/VI w dawce 92/52/22 µg) i przekładać się na zawyżenie kosztów w ramieniu komparatora. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki odnalezionej przez analityków Agencji metaanalizy dwóch badań (Tomlinson 2017), przeprowadzonych w populacji młodzieży i dorosłych z przewlekłą astmą wskazują na porównywalną skuteczność furoinianu flutykazonu w dawce 100 µg raz dziennie oraz propionianu flutykazonu w dawce 250 µg dwa razy dziennie pod względem zmiany parametru FEV1 względem wartości wyjściowej.

W przypadku porównania z preparatem Trimbrow (przy założeniu, że będzie on refundowany i uwzględniając RSS dla tego produktu) roczny koszt stosowania preparatu Trelegy Ellipta jest [REDACTED]

Roczny koszt stosowania produktu Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI), zgodnie z oszacowaniami Agencji, jest [REDACTED] w porównaniu z najtańszym refundowanym schematem trójlekowym (BGLY + IND + BDP) z perspektywy NFZ i wspólnej odpowiednio o [REDACTED] i [REDACTED]. Ceny progowe dla obu perspektyw wyniosły odpowiednio: [REDACTED]. Oszacowanie to jest zgodne z art. 13 ustawy o refundacji. Należy jednak podkreślić skrajny charakter takiego porównania i brak możliwości weryfikacji przez analityków Agencji rzeczywistego stosowania takiej kombinacji leków przez chorych w Polsce.

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał CUA. W ramach odpowiedzi na uwagi Agencji zawarte w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził CMA zrównując w modelu CUA skuteczność w ramionach komparatorów ze skutecznością w ramieniu interwencji.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej CUA terapia z wykorzystaniem leku Trelegy Ellipta w porównaniu z wybranymi przez wnioskodawcę komparatorami głównymi jest terapią bardziej skuteczną (uzyskany efekt inkrementalny mieści się w zakresie [REDACTED]) i tańszą z perspektywy NFZ (dominującą), przynoszącą oszczędności w zakresie [REDACTED]. W perspektywie wspólnej (NFZ i pacjenta) stosowanie leku Trelegy Ellipta wiąże się z dodatkowymi kosztami w porównaniu z komparatorami w zakresie od [REDACTED]. Współczynniki ICUR znajdują się znacznie poniżej progu opłacalności wynoszącego obecnie 134 514 zł/QALY. Zakres wartości współczynników ICUR uzyskanych w ramach CUA wynosił od [REDACTED] do [REDACTED]. Ceny progowe zbytu netto wyznaczone przez wnioskodawcę na podstawie art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla porównań zawartych w analizie są wyższe od proponowanej przez wnioskodawcę CZN.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach CUA wskazują na niewielki wpływ większości parametrów na wyniki. W prawie wszystkich porównaniach produkt Trelegy Ellipta okazał się terapią dominującą lub kosztowo-efektywną poza porównaniem z BDP/FORM+TIO w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent), w wariancie zakładającym horyzont czasowy analizy równy 1 rok współczynnik ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności (ICUR wynosi [REDACTED]).

W ramach analizy probabilistycznej (1000 symulacji przypisujących wybrane rozkłady prawdopodobieństwa do poszczególnych parametrów) [REDACTED]

Wyniki analizy kosztowej CMA przeprowadzonej przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości [REDACTED] i wskazują na [REDACTED] w perspektywie NFZ w zakresie od [REDACTED] do [REDACTED] w porównaniu z komparatorami uwzględnionymi w analizie, a w perspektywie wspólnej [REDACTED]. Ceny progowe zbytu netto zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównań zawartych w CMA wnioskodawcy są [REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić, że ceny progowe wynikające z CMA zostały oszacowane przez wnioskodawcę względem komparatorów wybranych do analizy na podstawie dostępności danych klinicznych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa produktem Trelegy, a nie względem najtańszego schematu trójlekowego stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, a więc nie odzwierciedlają ceny progowej zgodnej z art. 13.

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do konstrukcji przedłożonego przez wnioskodawcę modelu, jednak wyniki analizy odznaczają się dużą niepewnością wynikającą z kilku istotnych ograniczeń. Do głównych ograniczeń analizy należy brak porównania ze wszystkimi refundowanymi schematami leczenia trójskładnikowego, które mogą być komparatorami dla produktu Trelegy Ellipta. Wnioskodawca w ramach AE uwzględnił jedynie część

refundowanych schematów z grupy ICS/LABA + LAMA, dla których możliwe było porównanie pośrednie w ramach AKL. Nie uwzględniono żadnego schematu z grupy LAMA/LABA + ICS i LAMA + LABA + ICS.

Poważnym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest także brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku i uwzględnienie w modelu wyników długoterminowych na podstawie badania TORCH, którego celem była ocena redukcji ryzyka zgonu u chorych na POChP stosujących salmeterol lub propionian flutykazonu.

Dodatkowo oszacowanie kosztów komparatorów odnosiło się do populacji szerszej niż populacja wnioskowana. W analizie uwzględniono bowiem dawkowanie zgodne z DDD ustalone przez WHO, które może nie mieć przełożenia na dawkowanie stosowane w terapii trójskładnikowej i dane sprzedażowe, które dotyczą populacji znacznie szerszej od wnioskowanej (chorzy na POChP niezależnie od stopnia ciężkości choroby i stosowanej terapii, a także chorzy na astmę i eozynowe zapalenie oskrzeli).

W ramach CUA przyjęto również szereg założeń upraszczających w przypadku braku odpowiednich wyników dotyczących skuteczności leczenia dla założonego horyzontu czasowego (np. przyjęto, że średnia zmiana t-FEV1 względem wartości wyjściowej po 12 tygodniach leczenia jest równoważna zmianie po 24 tygodniach leczenia).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) refundacji produktu leczniczego Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum), proszek do inhalacji, podzielony, (92 mcg + 52 mcg + 22 mcg)/dawkę inh. w podtrzymującym leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą (w celu uzyskania skuteczności w kontrolowaniu objawów).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (styczeń 2019 – grudzień 2021).

Kluczowe założenia

W ramach analizy rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji produktu leczniczego Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum), proszek do inhalacji, podzielony, (92 mcg + 52 mcg + 22 mcg)/dawkę w podtrzymującym leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą (w celu uzyskania skuteczności w kontrolowaniu objawów),
- nowy – produkt leczniczy Trelegy Ellipta będzie finansowany w ramach wykazu otwartego i zostanie włączony do nowej grupy limitowej. W ramach scenariusza nowego założono, że produkt leczniczy Trelegy Ellipta będzie wypierał wszystkie schematy ICS/LABA + LAMA, które są refundowane w Polsce proporcjonalnie do ich pozycji na rynku. Szacując udział poszczególnych schematów trójlekových przyjęto założenie, że w przypadku braku wystarczającej kontroli objawów pacjenci rozszerzą swoją terapię o leczenie LAMA bez zmiany dotychczas stosowanego inhalatora ICS/LABA. Udział wnioskowanego leku w populacji pacjentów stosujących obecnie terapię ICS/LABA + LAMA oszacowano na

Przeprowadzono także jednokierunkową analizę wrażliwości, na podstawie której wyodrębniono scenariusz maksymalny i minimalny, a także analizę wielokierunkową.

6.1.1. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia ICS w skojarzeniu z LABA.

Do wyznaczenia liczebności populacji docelowej oraz liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wykorzystano prognozy GUS na lata 2014–2050, dane epidemiologiczne dotyczące pacjentów chorych na POChP zaczerpnięte z odnalezionych publikacji oraz opinii eksperta. W wariantcie podstawowym analizy uwzględniono wyłącznie osoby powyżej 40 roku życia, ze względu na fakt, iż średni wiek pacjentów chorujących na POChP wynosi ok. 65 lat. W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający pacjentów powyżej 18 r.ż.

Pierwszym etapem szacowania było wyznaczenie na podstawie danych GUS liczby osób powyżej 40 r.ż. Następnie przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie MEDLINE oraz niesystematyczne przeszukiwanie zasobów internetowych. Na podstawie danych epidemiologicznych zawartych w publikacjach: Siatkowska 2010, Maciejewski 2008, Niżankowska-Mogilnicka 2007 wyznaczono odsetek chorych na POChP

wśród osób powyżej 40 r.ż.– 14,9% kobiet i 8,4% mężczyzn. Odsetek pacjentów zdiagnozowanych wśród chorych na POChP w wariacie podstawowym AWB, wynoszący 33%, zaczerpnięto z AWA Onbrez Breezhaler. Posłużono się opinią [REDACTED]

Odsetek pacjentów w stadium umiarkowanym do ciężkiego (GOLD II-III) przyjęty na poziomie 80,3% w scenariuszu podstawowym AWB oszacowano na podstawie publikacji: Wesołowski 2014, Jahnz Różyk 2009, Bednarek 2008, Pływaczewski 2015, Kupryś Lipińska 2014, Boros 2012, Mejza 2009, Nowak 2017, Rubinsztajn 2015. Szacując stopień choroby przed niepowodzeniem terapii ICS/LABA założono, że liczby pacjentów zmieniających w ciągu roku stopień z łagodnego na umiarkowany lub ciężki oraz z umiarkowanego i ciężkiego na bardzo ciężki równoważą się, nie wpływając tym samym na wiarygodne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Odsetek pacjentów stosujących terapię ICS/LABA w stadium GOLD II-III (18,11%) oszacowano na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2015. Badanie opisane w publikacji zostało przeprowadzone w Polsce.

W celu oszacowania odsetka pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów pomimo stosowania terapii skojarzonej LABA i ICS wykorzystano dane z badania obserwacyjnego, w którym oceniano częstość zaostrzeń w zależności od terapii, przeprowadzonego w okresie 12 miesięcy z udziałem 2923 pacjentów w wieku co najmniej 40 lat – Suh 2010. Przyjęto, że wystąpienie co najmniej 1 zaostrzenia umiarkowanego lub ciężkiego oznacza niewystarczającą kontrolę objawów choroby oraz że niezależnie od czasu trwania terapii roczna częstość zaostrzeń pozostaje na tym samym poziomie – 36,8%. Liczbę pacjentów w I roku stanowią pacjenci, u których w roku poprzednim zaobserwowano niewystarczającą kontrolę objawów. Liczbę pacjentów w II roku obliczono jako sumę liczby pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów z I roku analizy oraz liczby pacjentów, u których w I roku stwierdzono niewystarczającą kontrolę.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszty leków. Koszty zostały skorygowane o współczynnik compliance zaczerpnięty z publikacji Kardas 2015. Nie uwzględniono śmiertelności pacjentów oraz możliwości przerwania leczenia.

Koszt Trelegy Ellipta oszacowano na podstawie ceny otrzymanej od zamawiającego.

Koszt substancji czynnych wchodzących w skład komparatorów został oszacowany przy wykorzystaniu danych sprzedażowych zamieszczonych na portalu IKAR pro. Są to dane opierające się na danych NFZ i MZ, w tym na uchwale Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności za IV kwartał 2017 r. Średnie koszty za DDD dla każdego produktu leczniczego z perspektywy NFZ i pacjenta obliczono na podstawie kwoty refundacji, odpłatności pacjenta oraz liczby sprzedanych opakowań w okresie styczeń – grudzień 2017 r. W oszacowaniach uwzględniono leki refundowane w POChP (również te nieposiadające tego wskazania w ChPL) i tylko te opakowania, w których dawka preparatu odpowiada lub jest wielokrotnością dawki stosowanej w POChP.

Udziały schematów ICS/LABA+LAMA wśród pacjentów ze stadium II-III w scenariuszu istniejącym zostały oszacowane na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2015. Jako dołączane do ICS/LABA terapii LAMA uwzględniono glikopironium (BGLY), tiotropium (TIO) oraz umeclidynium (UMEC). Odsetek stosowania ich oszacowano na podstawie komunikatów DGL dotyczących liczby zrefundowanych opakowań w 2017 r., obliczając liczbę zrefundowanych DDD. Założono, że terapie dwulekowe (BUD/FORM oraz UMEC/VI) nie będą stosowane w populacji docelowej w scenariuszu podstawowym. Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w Rozdziale 2.6.2. Analizy wpływu na budżet wnioskodawcy w Tabeli 12. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił odsetki poszczególnych schematów ICS + LABA na podstawie komunikatów DGL. W oszacowaniach DGL z czerwca 2017 brano pod uwagę wykorzystanie ICS/LABA we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach: POChP, astma, eozynofilowe zapalenie oskrzeli. W analizie wrażliwości uwzględniono stosowanie wspomnianych schematów dwulekowych: BUD/FORM oraz UMEC/VI.

Dawki leków w poszczególnych schematach ICS/LABA + LAMA uwzględnione w analizie wpływu na budżet zostały przedstawione w analizie wnioskodawcy w Rozdziale 2.7.

Rozpowszechnienie Trelegy Ellipta w populacji docelowej w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie danych od zamawiającego i wyniosło ono – [REDACTED] [REDACTED] W oszacowaniach wykorzystano wyniki ankiety przeprowadzonej na potrzeby analizy wpływu na budżet dla leku Anoro [REDACTED]

Zdaniem wnioskodawcy *sytuacja Trelegy jako pierwszego leku trójskładnikowego w jednym inhalatorze jest analogiczna do sytuacji dwuskładnikowego leku Anoro w momencie składania wniosku refundacyjnego. Oczekiwania w stosunku do cen terapii trójlekowych mogą być nieco inne niż to wynika z (...) odpowiedzi,*

ponieważ terapie trójlekowe kosztują więcej niż terapie dwulekowe. Oznacza to, że rzeczywista chęć pacjentów do zastosowania nowego leku może być nieco wyższa, jednak zastosowanie niższego odsetka jest konserwatywne, biorąc pod uwagę że wprowadzenie do refundacji Trelegy spowoduje oszczędności dla płatnika.

W scenariuszu nowym założono, że Trelegy będzie wypierało wszystkie refundowane schematy ICS/LABA + LAMA, nie tylko komparatory uwzględnione w APD. W AWB uwzględniono bowiem więcej kombinacji substancji czynnych wchodzących w skład terapii schematem ICS/LABA + LAMA – FP/SAL + UMEC, BDP/FORM + BGLY, BDP/FORM + UMEC, BUD/FORM + BGLY oraz BUD/FORM + UMEC. Powyższych schematów nie uwzględniono w APD.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	2019 (min-max)	2020 (min-max)	2021 (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	40 198	66 109	82 990
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

*Podane wartości nie były testowane w ramach scenariuszy minimalnego czy maksymalnego. Zostały oszacowane przez Analityków Agencji poprzez użycie skrajnych parametrów odnoszących się do populacji w kalkulatorze wnioskodawcy.

Według oszacowań wnioskodawcy w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Trelegy Elipta wydatki płatnika publicznego zmniejszą się w pierwszym roku refundacji o ok. [redacted], w drugim roku refundacji o ok. [redacted] oraz o ok. [redacted] w trzecim roku. Wydatki na Trelegy Elipta w populacji docelowej wyniosą ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji, ok. [redacted] w drugim roku i ok. [redacted] w trzecim roku.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ: oszacowania wnioskodawcy (PLN)

Kategoria kosztów	2019	2020	2021
Scenariusz istniejący			
Koszty Trelegy Elipta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy			
Koszty Trelegy Elipta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne			
Koszty Trelegy Elipta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Z perspektywy wspólnej, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Trelegy Elipta zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wydatki zwiększą się o ok. [redacted] w roku 2019, ok. [redacted] w roku 2020 oraz ok. [redacted] w roku 2021. Koszty Trelegy Elipta w populacji docelowej wyniosą ok. [redacted] w pierwszym roku, ok. [redacted] w drugim roku i ok. [redacted] w trzecim roku refundacji.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej: oszacowania wnioskodawcy (PLN)

Kategoria kosztów	2019	2020	2021
Scenariusz istniejący			
Koszty Trelegy Elipta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	2019	2020	2021
Scenariusz nowy			
Koszty Trelegy Elipta			
Koszty komparatorów			
Koszty sumaryczne			
Koszty inkrementalne			
Koszty Trelegy Elipta			
Koszty komparatorów			
Koszty sumaryczne			

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. 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?	?	Liczebność populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek oszacowano na podstawie danych zaczerpniętych z publikacji naukowych. Przyjęto szereg założeń, co może wpływać na wiarygodność wyniku – m.in. w wariancie podstawowym oszacowań dokonano na podstawie prognozy ludności Polski w wieku powyżej 40 lat, choć POChP dotyczy również młodszych pacjentów. Zdecydowano się na taki krok ze względu na fakt, że dane epidemiologiczne z publikacji naukowych dotyczyły pacjentów w wieku 40 lat i więcej. Uwzględnienie pacjentów od 18 r.ż. testowano w analizie wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęty horyzont czasowy – 3 lata jest zgodny z wytycznymi (co najmniej 2 lata), jednak nie wskazano przez wnioskodawcę, czy jest to czas potrzebny do ustabilizowania się rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. Analitycy Agencji zaktualizowali dane kosztowe w oparciu o: Obwieszczenie MZ z dnia 29 sierpnia 2018 roku, komunikat DGL z 24 września 2018 r. i Uchwałę Rady NFZ z dn. 17.09.2018 r i dokonali oszacowań wyników w ramach obliczeń własnych. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na rozszerzenie od maja 2018 roku listy leków wydawanych pacjentom bezpłatnie w ramach programu „leki 75+”, w tym leków refundowanych w POChP, aktualne wydatki NFZ mogą być wyższe od oszacowanych w analizie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca założył, że pacjenci rozszerzą swoją terapię dwulekową o leczenie LAMA, nie zmieniając dotychczas stosowanych substancji czynnych ICS/LABA, choć w rzeczywistości możliwa jest także zmiana ICS/LABA. Ponadto wnioskodawca założył, że produkt leczniczy Trelegy Elipta będzie stosowało [redacted] pacjentów z populacji docelowej. Będzie on wypierał komparatory – produkty lecznicze ze schematu ICS/LABA + LAMA proporcjonalnie do ich udziałów w rynku. Z racji tego, że jako komparator w analizie wnioskodawca przyjął terapię ICS/LABA + LAMA nie uwzględnił możliwości przejęcia rynku leków wchodzących w skład schematów leczenia LAMA/LABA + ICS oraz LAMA + LABA + ICS, co może mieć miejsce w rzeczywistości. Nie uwzględnił także możliwości pojawiania się na rynku innych trójskładnikowych leków w 1 inhalatorze. [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AWB uwzględniono więcej kombinacji substancji czynnych wchodzących w skład terapii ICS/LABA + LAMA niż w pozostałych analizach. Tym samym zaistniała niespójność pomiędzy analizami. Ma to szczególne znaczenie w przypadku analizowania wyników AE i BIA. W ramach AWB nie uwzględniono scenariusza, w którym komparatorem byłby także produkt leczniczy Trimbrow. Wprowadza to niespójność między AWB a AE i AKL.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek nie jest obecnie refundowany.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	We wniosku zadeklarowano dostarczenie nieznacznie mniejszej liczby opakowań, niż wykazano w oszacowaniach liczby zużytych opakowań w ka kulatorze wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę pojedynczy rok różnice są rzędu tysięcy opakowań. Biorąc pod uwagę 2 lata różnica ta liczona jest w dziesiątkach opakowań, co można uznać za wynik zbliżony do oszacowań przedstawionych w analizie wpływu na budżet. We wniosku nie deklarowano liczby dostarczonych opakowań w trzecim roku refundacji.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętego poziomu odpłatności wnioskowanego leku.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów uznanych przez wnioskodawcę za kluczowe.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Podstawowym ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet jest sposób szacowania populacji docelowej oraz liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, na co zwrócił uwagę także wnioskodawca w Rozdziale 7 AWB. Ponadto wniosek refundacyjny dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji. W trakcie trwania procesu przygotowywania analizy weryfikacyjnej produktu leczniczego Trelegy Ellipta zgodnie ze streszczeniem opinii Committee for Medicinal Products for Human Use z 20 września 2018 r. wskazanie dla produktu leczniczego zostało rozszerzone i przyjęło brzmienie: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą lub długodziałającym β 2-agonistą w skojarzeniu z długodziałającym antagonistą receptorów muskarynowych (w celu kontroli objawów i zapobieganiu zaostrzeń). Oszacowania wnioskodawcy dotyczyły populacji docelowej, obejmującej jedynie dorosłych pacjentów z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia ICS w skojarzeniu z LABA. Biorąc pod uwagę rozszerzenie wskazania rejestracyjnego oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji docelowej należy uznać za niższe niż rzeczywista liczba pacjentów z populacji docelowej.

W toku postępowania analitycy Agencji otrzymali dane od NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: J44.0, J44.1, J44.8, J44.9, którzy zrealizowali recepty na terapie trójlekowe zawierające LAMA, LABA i ICS, składające się z co najmniej jednego leku zawierającego dwie substancje w jednym inhalatorze, w latach 2015-2017. Populacja ta obejmowała pacjentów przyjmujących leczenie schematami ICS/LABA + LAMA, LAMA/LABA + ICS oraz LAMA + LABA + ICS. Na podstawie otrzymanych danych analitycy Agencji dokonali prognozy liczebności populacji docelowej na kolejne lata w programie Microsoft Excel. Prognozowana liczebność wyniosła 59 261 pacjentów w 2019 r., 64 063 w 2020 r. oraz 68 866 w 2021 r. W pierwszym roku refundacji liczebność populacji docelowej oszacowana przez

wnioskodawcę (pacjenci stosujący wyłącznie ICS/LABA + LAMA) jest niższa od oszacowanej przez analityków Agencji – 40 198, a w kolejnych dwóch latach refundacji wyższa – 66 109 pacjentów w drugim oraz 82 990 pacjentów w trzecim roku.

Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych w niniejszej analizie charakteryzują się dużym wzrostem w kolejnych latach, w odróżnieniu od oszacowań dla populacji docelowej dla leku Trimbow czy oszacowań na podsumwie danych NFZ. Biorąc pod uwagę dane NFZ i dane sprzedażowe wydaje się, iż populacja docelowa leku nie będzie wzrastać w takim tempie na jakie wskazuje wnioskodawca oraz, że liczba pacjentów leczonych schematem ICS/LABA + LAMA w II i III roku refundacji będzie mniejsza niż oszacowana przez wnioskodawcę.

Oszacowanie populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym opiera się również na danych z publikacji naukowych i opinii eksperta klinicznego. Ponadto wnioskodawca przyjął szereg założeń upraszczających oszacowania

Wartości oszacowań liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym są jednak zbliżone w obu AWB – Trelegy Ellipta oraz Trimbow. Należy również mieć na uwadze, że wyniki analizy CMA przeprowadzonej przez wnioskodawcę wykazują,

Jednakże wnioskodawca w analizie nie uwzględnił innych refundowanych terapii trójlekowych: LAMA/LABA + ICS oraz LAMA + LABA + ICS. Wymienione schematy stanowią potencjalne komparatory dla ocenianej technologii. Ponadto, jak wykazano w obliczeniach własnych do Analizy

Jako potencjalnego komparatora nie uwzględniono także trójskładnikowego produktu leczniczego Trimbow (ICS/LABA/LAMA). Produkt leczniczy Trimbow nie jest obecnie refundowany, nie mniej zasadnym byłoby przedstawienie wariantu analizy wrażliwości, w którym lek ten znajduje się na liście refundacyjnej. Nieuwzględnienie tej technologii wskazuje ponadto na niespójność z AKL i AE wnioskodawcy, w których produkt leczniczy Trimbow został uwzględniony.

Na wydatki po stronie komparatora wpływają ceny poszczególnych produktów leczniczych, ale także odsetek pacjentów stosujących dany schemat trójlekowy. Odsetki stosowania poszczególnych schematów w ramach leczenia ICS/LABA + LAMA zostały zaczerpnięte z badania obserwacyjnego opisanego w publikacji Jahnz-Różyk 2015 i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego udziału poszczególnych schematów

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił odsetki pacjentów stosujących dane schematy na podstawie danych DGL, które obejmowały więcej wskazań. Oba scenariusze generowały oszczędności, a różnice w oszczędnościach nie były znaczne.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową oraz wielokierunkową analizę wrażliwości.

Scenariusze minimalny i maksymalny w jednokierunkowej analizie wrażliwości zostały wybrane na podstawie skrajnych wyników przeprowadzanej analizy, a nie założone a priori. Scenariuszem skrajnym w jednokierunkowej analizie wrażliwości powodującym najwyższe oszczędności z perspektywy płatnika publicznego jest scenariusz zakładający maksymalny odsetek chorych na POChP wśród ludności w Polsce – 27,7% mężczyzn oraz 16,6% kobiet. Oszczędności te wyniosły ok. odpowiednio w latach 2019-2021. Jedynym scenariuszem, w którym wykazano wydatki inkrementalne po stronie płatnika jest scenariusz zakładający inny współczynnik compliance niż w analizie podstawowej, różny w zależności od dawkowania – 43,3% przy dawkowaniu 1x/24 h, oraz 37,0% przy dawkowaniu 2x/24 h (leki

dwuskładnikowe ICS/LABA w 1 inhalatorze zgodnie z informacją zawartą w ChPL są dawkowane 2 razy dziennie). Wydatki te wyniosły ok. [redacted] w 2019 r. oraz ok. [redacted] w roku 2020 i 2021.

Z perspektywy wspólnej [redacted]

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ

Wariant analizy	2019	2020	2021
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny**	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* maksymalny odsetek chorych na POChP wśród ludności w Polsce – 27,7% mężczyzn oraz 16,6% kobiet;

** compliance 43,3% gdy 1x/24 h, 37,0% gdy 2x/24 h

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej

Wariant analizy	2019	2020	2021
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny^	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny^^	[redacted]	[redacted]	[redacted]

^ koszty leków wyznaczone na podstawie Obwieszczenia MZ bez uwzględnienia listy 75+

^^ compliance 43,3% gdy 1x/24 h, 37,0% gdy 2x/24 h

Wartości wszystkich parametrów testowanych w analizie oraz wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr		Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość testowana w AW	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Scenariusz podstawowy		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja (40+), w której odsetek chorych na POChP – 14,9% (mężczyźni) 8,4% (kobiety)	Populacja 18+ ;chorzy: 4,1% (mężczyźni) 3,1% (kobiety)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek chorych na POChP (14,9% - mężczyźni, 8,4% - kobiety)	9,4% (mężczyźni), 7,0% (kobiety)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	27,7% (mężczyźni), 16,6% (kobiety)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych – 33,3%	25%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	50%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów w GOLD 2–3 – 80,3%	58,1%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	90,1%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów stosujących ICS/LABA – 18,1%	8,8%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr		Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość testowana w AW	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Odsetek wystąpienia zaostrzeń w ciągu roku terapii ICS/LABA – 36,8%	9,5%						
Rozpowszechnienie schematów dwulekowych w populacji docelowej – 0%	2,5% – BUD/FORM, 5,0% – UMEC/VI						
Rozpowszechnienie poszczególnych schematów w ramach ICS/LABA na podstawie Jahnz-Różyk	DGL						
Compliance – 61,1%	43,3% gdy 1x/24 h, 37,0% gdy 2x/24 h,						
	98,17%						
Koszty leków z danych DGL	z obwieszczenia bez 75+						
	z obwieszczenia 75						

W ramach odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził także wielokierunkową analizę wrażliwości i przedstawił wyniki scenariuszy generujących skrajne wydatki – scenariusz minimalny i maksymalny (rozdział A.1.3 AWB).

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia, aktualizując analizę wnioskodawcy o najnowsze dane kosztowe: Obwieszczenie MZ z dnia 29 sierpnia 2018 roku, komunikat DGL z 24 września 2018 r. i Uchwałę Rady NFZ z dn. 17.09.2018 r. Przy szacowaniu kosztów komparatorów przyjęto najnowsze dane sprzedażowe na okres styczeń – czerwiec 2018 r. Ze względu na brak danych dotyczących liczby (lub odsetków) pacjentów z określonym wskazaniem stosujących poszczególne produkty lecznicze w ramach schematów LAMA/LABA + ICS oraz LAMA + LABA + ICS, a co za tym idzie koniecznością przyjęcia arbitralnych założeń, charakteryzujących się dużą niepewnością, odstąpiono od obliczeń własnych, uwzględniających stosowanie ww. potencjalnych komparatorów dla Trelegy Elipta.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu podstawowego zaktualizowanego o najnowsze dane kosztowe.

Kategoria kosztów	2019	2020	2021
Perspektywa NFZ			
Koszty Trelegy Elipta			
Koszty komparatorów			

Kategoria kosztów	2019	2020	2021
Koszty sumaryczne			
Perspektywa wspólna			
Koszty Trelegy Eliipta			
Koszty komparatorów			
Koszty sumaryczne			

Uwzględniając w obliczeniach zaktualizowane dane, oszczędności z perspektywy NFZ wyniosą ok. [redacted] w pierwszym roku, ok. [redacted] w drugim roku i ok. [redacted] w trzecim roku refundacji. Oszczędności te są niższe od oszacowanych przez wnioskodawcę. Z perspektywy wspólnej wydatki inkrementalne wyniosą w I roku refundacji [redacted], w drugim roku ok. [redacted] oraz ok. [redacted] w trzecim roku. Koszty te są wyższe niż podane w analizie przez wnioskodawcę.

6.3. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała zmniejszenie wydatków z perspektywy NFZ oraz zwiększenie wydatków z perspektywy wspólnej w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Trelegy Eliipta. Spadek wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej wyniesie około [redacted] w roku 2019, około [redacted] w roku 2020 oraz około [redacted] w roku 2021. Z perspektywy wspólnej wzrost wydatków wyniesie około [redacted] w roku 2019, około [redacted] w roku 2020 oraz około [redacted] w roku 2021.

[redacted]

schematami leczenia ICS/LABA +LAMA wyniki wariantów skrajnych dotyczących liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek nie powodowały wzrostu wydatków inkrementalnych, ale generowały oszczędności. Wyniki analizy wrażliwości dotyczące innych parametrów również nie wpływały na wnioskowanie.

Ograniczeniem przedłożonej analizy jest nieuwzględnienie wszystkich refundowanych terapii trójlekowych, dla których lek Trelegy Eliipta może stanowić terapię alternatywną. W ramach AWB uwzględniono jedynie schematy składające się z produktów zawierających ICS/LABA + LAMA, natomiast nie uwzględniono innych refundowanych terapii trójlekowych: LAMA/LABA + ICS oraz LAMA + LABA + ICS.

Kolejnym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że w ramach szacowania populacji docelowej oraz populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, korzystano z danych prezentowanych w publikacjach naukowych, opinii eksperta klinicznego oraz przyjęto szereg założeń. Odsetki pacjentów stosujących schematy ICS/LABA zostały zaczerpnięte z publikacji Jahnz-Różyk 2015. Dla porównania [redacted]

[redacted] W niniejszej analizie wnioskodawca nie wykorzystał danych sprzedażowych. Nie uwzględnił także możliwości wejścia na rynek innych leków trójskładnikowych w 1 inhalatorze. Istnieje więc ryzyko, że rzeczywista liczebność populacji oraz udział w rynku odbiegają od oszacowań.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Trelegy Elipta (flutykazon furoinianu, umeklidyniowy bromek, vilanterol) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMMG – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT–CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4.09.2018 przy zastosowaniu słów kluczowych: Trelegy Elipta, Trelegy.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 opracowań rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania leku Trelegy Elipta w analizowanym wskazaniu. Wszystkie odnalezione rekomendacje (SMC, NCPE, CVZ, CADTH, GMMMG, PBAC) są pozytywne. Większość zaleceń refundacyjnych wskazuje, iż terapia trójskładnikowa powinna być zarezerwowana dla pacjentów, którzy nie osiągnęli lub utrzymali odpowiedniej odpowiedzi na terapię dwulekową. Dodatkowo w uzasadnieniach rekomendacjach podkreślany jest fakt, że produkt Trelegy Elipta nie powinien być droższy od dostępnych obecnie inhalatorów umożliwiających leczenia LAMA + LABA + ICS, przy czym w przypadku rekomendacji SMC 2018 i CVZ 2018 cenę technologii wnioskowanej porównano z ceną dwóch inhalatorów zawierających składowe leku Trelegy. PBAC rekomenduje natomiast finansowanie

preparatu Trelegy Ellipta pod warunkiem, że jego cena nie będzie znacząco wyższa niż cena terapii dwuskładnikowej LAMA/LABA.

Tabela 51. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla Trelegy Ellipta stosowanego w POChP

Autorzy rekomendacji	Wskazanie	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2018 Szkocja		<u>Stanowisko:</u> Rekomendacja pozytywna z restrykcjami: do stosowania u pacjentów z ciężką POChP (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa [FEV1] <50% wartości prawidłowej). <u>Uzasadnienie:</u> Trelegy Ellipta kosztuje mniej niż inhalatory zawierające furoinian flutykazonu / wilanterol (w postaci trifenatu) 92 mikrogramy / 22 mikrogramy i umeclidynium w dawce 55 mikrogramów podawane osobno.
NCPE 2018 Irlandia		<u>Stanowisko:</u> NCPE zaleca, aby Trelegy™ Ellipta™ rozważyć zwrot kosztów zgodnie z kryteriami określonymi w ustawie o zdrowiu (ustalanie cen i dostawa towarów medycznych) z 2013 r. Nie zaleca się pełnej oceny farmakoekonomicznej <u>Uzasadnienie:</u> Nie znaleziono
CVZ 2018 Holandia		<u>Stanowisko:</u> Zorginstituut zaleca włączenie Trelegy Ellipta do Dodatku 1B Systemu zwrotu leków (GVS) z przyczyn technicznych. <u>Uzasadnienie:</u> Trelegy Ellipta jest równa cenie poszczególnych składników.
CADTH 2018 Kanada	Do podtrzymującego leczenia u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β2-agonistą (w celu uzyskania skuteczności w kontrolowaniu objawów.	<u>Stanowisko:</u> CADTH zaleca stosowanie w leczeniu POChP, w tym przewlekłego zapalenia oskrzeli i / lub rozedmy płuc, jeśli spełnione są następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> Nie należy rozpoczynać od terapii potrójnie wziewnej jako początkowej terapii POChP. Wziewna terapia trójskładnikowa nie powinna być stosowana jako leczenie początkowe w POChP Do stosowania u pacjentów, u których nie kontroluje się optymalnej terapii podwójnie wziewnej w kierunku POChP. Terapia trójskładnikowa zalecana jest do stosowania po nieskuteczności schematów dwulekowych. <u>Uzasadnienie:</u> Koszt planu lekowego FF/UMEC/VI nie powinien przekraczać kosztu planu leczenia lekami z zastosowaniem potrójnych terapii refundowany w przypadku POChP. Koszt terapii trójkowej flutykazon/umeclidynium/wilanterol nie powinien przekraczać kosztu innego refundowanego schematu trójskładnikowego.
NHS 2017 NHS 2018 Wielka Brytania		<u>Stanowisko:</u> Rekomendacja pozytywna z restrykcjami: potrójna terapia powinna być zarezerwowana dla pacjentów, którzy nie osiągnęli lub utrzymali odpowiedniej odpowiedzi na terapię dwulekową. <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zasadniczo nie jest wymagane rutynowe monitorowanie terapii. Koszt Trelegy jest mniejszy niż łączny koszt obecnie dostępnych inhalatorów zapewniających schemat LAMA/LABA/ICS. Trelegy wpisuje się w ścieżkę strategii rozwoju inhalatorów Ellipta i może zastąpić stosowanie zarówno Incrusse Ellipta, jak i Relvar Ellipta. Korzyść ze stosowania produktu leczniczego Trelegy mogą uzyskać również inni pacjenci, których obecna terapia opiera się o inhalatory LABA/ICS, a których stan wymaga dołączenia do terapii dwulekowej długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (LAMA). Zastosowanie LABA/LAMA/ICS w jednym inhalatorze zapewnia dodatkowo dostęp do wygodnej w użyciu terapii.
GMMMG 2017 Wielka Brytania		<u>Stanowisko:</u> Rekomendacja pozytywna z restrykcjami: pacjenci stosujący aktualnie terapię trójkową nie powinni automatycznie zmieniać leczenia na terapię trójkową dostępną w jednym inhalatorze bez przeprowadzenia oceny potwierdzającej potrzebę kontynuacji potrójnej terapii. <u>Uzasadnienie:</u> Nie znaleziono.
PBAC 2018 Australia		<u>Stanowisko:</u> rekomendacja pozytywna, PBAC rekomenduje finansowanie preparatu Trelegy Ellipta, o ile cena produktu leczniczego nie będzie znacząco wyższa niż cena terapii dwuskładnikowej LAMA/LABA. PBAC wskazuje na ryzyko stosowania terapii trójkowej na wcześniejszych etapach leczenia niż to klinicznie konieczne lub u pacjentów z astmą, co może przyczynić się do wzrostu udziału na rynku terapii trójskładnikowej. Stąd zalecane jest porozumienie w sprawie podziału ryzyka w celu ograniczenia całkowitych kosztów. <u>Uzasadnienie:</u> dostarczone dowody świadczą o umiarkowanej przewadze terapii trójskładnikowej nad terapią LAMA/LABA u niektórych pacjentów, przy czym należy wziąć pod uwagę podwyższone ryzyko związane z przedłużonym stosowaniem ICS.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie podano poziomu refundacji	Populacja zgodna z grupą D wytycznych GOLD, gdy terapia LABA/LAMA lub ICS/LABA jest niewystarczająca	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie podano poziomu refundacji	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie podano poziomu refundacji	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie podano poziomu refundacji	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Norwegia	Nie podano poziomu refundacji	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, z dodatkowym ograniczeniem FEV1<50%	Nie
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie podano poziomu refundacji	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Węgry	Nie podano poziomu refundacji	Populacja zgodna z grupą D wytycznych GOLD	Nie
Wielka Brytania	Nie podano poziomu refundacji	Refundacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Nie
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 09.08.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Trelegy Ellipta jest obecnie refundowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Tylko jeden kraj – Węgry ma zbliżony poziom PKB do Polski.

Wnioskodawca nie podał poziomu refundacji obowiązującego w tych krajach. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu dzielenia ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Pismem z dnia 18 lipca 2018 r., znak PLR. 4600.2905.2018.1.KG (data wpływu do AOTMiT 18 lipca 2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum), proszek do inhalacji, podzielony, (92 mcg + 52 mcg + 22 mcg)/ dawkę inh., kod EAN: 5909991350635.

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Należy przy tym zaznaczyć, że na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku wskazanie zarejestrowane leku Trelegy Ellipta obejmowało: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą. Natomiast zgodnie ze streszczeniem opinii Committee for Medicinal Products for Human Use z 20 września 2018 r wskazanie dla analizowanej technologii zostało rozszerzone i przyjęło brzmienie: podtrzymujące leczenie u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą **lub długodziałającym β 2-agonistą w skojarzeniu z długodziałającym antagonistą receptorów muskarynowych** (w celu kontroli objawów i zapobieganiu zaostrzeń).

Proponowana cena zbytu netto dla leku Trelegy Ellipta wynosi [redacted]. Deklarowany we wniosku poziom odpłatności [redacted], co nie jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Na podstawie obliczeń przedstawionych w AWB wnioskodawcy, zweryfikowanych przez analityków Agencji, poziom odpłatności dla produktu leczniczego Trelegy Ellipta, przy proponowanej cenie zbytu netto, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej [redacted]. Wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie leku Trelegy Ellipta [redacted]. Wnioskodawca nie przedstawił instrumentu dzielenia ryzyka.

Lek Trelegy Ellipta nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie w leczeniu POChP podlegały natomiast produkty lecznicze zawierające te same substancje czynne co w produkcie Trelegy Ellipta lub pochodne tych substancji czynnych, tj. Incruse (umeclidyniowy bromek; negatywne stanowisko RP i warunkowo negatywna opinia Prezesa Agencji w 2016 r. w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą POChP), Anoro (umeclidyniowy bromek/wilanterol; pozytywne stanowisko RP i warunkowo negatywna opinia Prezesa Agencji w 2015 r. w leczeniu podtrzymującym POChP). Ocenie podlegał również inny preparat trójskładnikowy – Trimbrow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego + glikopironium), który w październiku 2018 r. otrzymał pozytywne stanowisko RP i rekomendację Prezesa Agencji.

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest powszechnie występującą chorobą cechującą 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. Zgodnie z informacjami podanymi w zaleceniach PTChP z 2014 roku, częstość występowania POChP, u osób powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok. 8,9%. Jednakże wyniki polskiej części międzynarodowego badania BOLD wskazują na chorobowość POChP w badanej populacji, tj. mieszkańców małopolski ≥ 40 roku życia wynoszącą 22,1%, w tym chorobowość POChP w stadium \geq II według GOLD wynoszącą 10,9%.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznał terapie trójskładnikowe LABA+LAMA+ICS stosowane w dwóch inhalatorach, refundowane w Polsce, przy czym wybrał z nich tylko te, dla których zidentyfikował dowody kliniczne pozwalające na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii z lekiem Trelegy Ellipta w ramach analizy sieciowej MTC.

Wybór terapii trójlekowych (LABA+LAMA+ICS) dostępnych w dwóch inhalatorach jako komparatorów należy uznać za prawidłowy, jednak zdaniem analityków Agencji wybór ten jest niepełny. Obecnie w Polsce refundowane są produkty umożliwiające stosowanie terapii trójlekowej z 3 inhalatorów. Ponadto [redacted]

Należy również wskazać, iż wytyczne kliniczne zalecają stosowanie leków z grup LAMA, LABA i ICS bez wskazywania konkretnych substancji. Ograniczenie na wstępie komparatorów do leków, dla których odnaleziono dowody naukowe w leczeniu POChP w opinii analityków Agencji stanowi pewnego rodzaju uproszczenie metodologiczne. Wstępne założenia powinny uwzględniać jako komparatory wszystkie dostępne dla polskich pacjentów terapie trzylekowe.

Analizowaną technologię porównano ponadto z innym preparatem trójskładnikowym zawartym w jednym inhalatorze zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu, z którym możliwe było porównanie metodą MTC – produktem leczniczym Trimbrow (dipropionian beklometazonu, formoterol i bromek glikopironium). Produkt ten stanowił przedmiot oceny Agencji we wrześniu 2018 r.

Jako komparatory dodatkowe w analizie wnioskodawcy uwzględniono także dwa preparaty dwulekowe, z którymi możliwe było porównanie bezpośrednie: preparat BUD/FORM oraz preparat UMEC/VI.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących lek Trelegy Ellipta z refundowanym komparatorem ICS + LABA + LAMA stosowanym z użyciem dwóch inhalatorów. Ze względu na powyższe zdecydował się przeprowadzić porównanie pośrednie metodą MTC. Przeprowadzenie porównania było możliwe dla następujących refundowanych terapii trójlekowych stosowanych w dwóch inhalatorach: FP/SAL + TIO, FP/SAL + BGLY, BDP/FORM + TIO, BUD/FORM + TIO oraz dla nierefundowanego leku Trimbrow, który podlegał ocenie Agencji we wrześniu 2018 roku. Metaanaliza sieciowa wykazała wyższość terapii wnioskowanej nad komparatorami w zakresie zmiany t-FEV1. Średnia różnica w uzyskanych wynikach oscylowała w zakresie 70–80 ml w zależności od porównywanej terapii. W przypadku porównania z BDP/FORM + TIO oraz lekiem Trimbrow wykazano również istotną statystycznie przewagę FF/UMEC/VI w zakresie odsetka pacjentów ze wzrostem t-FEV1 o ≥ 100 ml. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologiami w zakresie poprawy jakości życia, czy kontroli objawów choroby. Przeprowadzona analiza charakteryzuje się szeregiem ograniczeń związanych z heterogenicznością włączonych badań. Zidentyfikowane ograniczenia uniemożliwiają bezkrytyczne uznanie wnioskowanej technologii za skuteczniejszą od przyjętych komparatorów. Ponadto zgodnie z wytycznymi NICE skuteczność leków rozszerzających oskrzela nie powinna być oceniana jedynie pod względem czynności płuc, ale dotyczyć również poprawy w zakresie: objawów choroby, czynności dnia codziennego, wydolności wysiłkowej oraz szybkości łagodzenia objawów.

Analitycy Agencji dodatkowo opisali wyniki badania Bremner 2018, w którym porównano terapię FF/UMEC/VI (leki podawane w jednym inhalatorze) z FF/VI + UMEC (leki podawane w dwóch inhalatorach). Wyniki powyższego badania wskazały na zbliżoną skuteczność (brak IS różnic pod względem poprawy jakości życia oraz zmniejszenia obturacji dróg oddechowych) i bezpieczeństwo terapii trójlekowej FF/UMEC/VI z zastosowaniem jednego inhalatora w porównaniu z terapią tymi samymi substancjami czynnymi podawanymi w dwóch inhalatorach. Terapia FF/VI + UMEC nie jest obecnie refundowana w Polsce, jednakże polscy pacjenci mają możliwość stosowania refundowanej terapii UMEC/VI + flutykazon (w postaci propionianu flutykazonu).

Analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza sieciowa nie wykazała statystycznie istotnych różnic między lekiem Trelegy Ellipta a przyjętymi komparatorami pod względem częstości występowania zgonów, zapalenia płuc, utraty pacjentów z badania oraz utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z ChPL Trelegy Ellipta do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych wnioskowanego produktu leczniczego należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, grypa, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, kaszel, bóle stawów, ból pleców.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zdaniem analityków Agencji, w związku z brakiem wiarygodnych dowodów świadczących o wyższej skuteczności produktu leczniczego Trelegy Ellipta w porównaniu z refundowanymi preparatami wziewnymi, umożliwiającymi leczenie trzema substancjami czynnymi, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji i wariant CMA stanowi wariant podstawowy analizy. W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji zaktualizowali dane kosztowe zebrane przez wnioskodawcę i przygotowali uproszczoną analizę kosztową CMA uwzględniającą jedynie koszt leków w horyzoncie rocznym. W wyniku tych obliczeń oszacowano, że roczny

Roczny koszt terapii z zastosowaniem preparatu Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI) jest [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej NFZ oraz pacjenta w porównaniu z najtańszą prezentacją schematu FP + UMEC/VI, a także [redacted] w porównaniu z preparatem Trimbow (przy uwzględnieniu wariantu uwzględniającego RSS dla leku Trimbow). W porównaniu z najtańszym schematem trójlekowym LAMA + LABA + ICS refundowanym w Polsce (schemat BGLY + IND + BDP wybrany na podstawie obliczeń własnych ze wszystkich możliwych schematów terapii ICS, LAMA i LABA, które mogą być stosowane w Polsce) koszt stosowania terapii Trelegy jest [redacted] z perspektywy NFZ i wspólnej odpowiednio o [redacted] i [redacted]. Ceny progowe dla obu perspektyw wyniosły odpowiednio: [redacted]. Oszacowanie to jest zgodne z art. 13 ustawy o refundacji, jednak należy podkreślić jego skrajny charakter.

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał CUA oraz w odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań CMA (w ramach analizy wrażliwości). Model ekonomiczny wnioskodawcy (w wariantcie CUA i CMA) obejmuje horyzont dożywności (35-letni). Jako komparatory główne w analizie wybrano schematy leczenia LABA/ICS + LAMA, dla których odnaleziono badania kliniczne pozwalające na porównanie w ramach analizy sieciowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia z lekiem Trelegy.

Zgodnie z wynikami analizy CUA przedłożonej przez wnioskodawcę uzyskany efekt inkrementalny mieści się w zakresie od [redacted] do [redacted], a terapia Trelegy z perspektywy NFZ była dominująca względem wszystkich komparatorów włączonych do analizy wnioskodawcy (oszczędności w zakresie [redacted], a z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta kosztowo-użyteczna (zakres współczynników ICUR wynosił od [redacted] do [redacted]). Ceny progowe zbytu netto zgodne z art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy dla porównań zawartych w analizie wnioskodawcy są wyższe od proponowanej przez wnioskodawcę CZN (z wyjątkiem jednego wariantu w analizie wrażliwości).

W wariantcie CMA wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Trelegy Ellipta w porównaniu ze wszystkimi komparatorami trójlekowymi włączonymi do analizy wiąże się z [redacted] kosztami z perspektywy NFZ (oszczędności w zakresie od [redacted] do [redacted] kosztów o [redacted]). Ceny progowe zbytu netto zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównań zawartych w CMA wnioskodawcy są [redacted], jednak ze względu na brak uwzględnienia wszystkich komparatorów w analizie nie odzwierciedlają ceny progowej zgodnej z art. 13.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu leczniczego Trelegy Ellipta będzie skutkowało oszczędnościami po stronie płatnika publicznego oraz wzrostem kosztów z perspektywy wspólnej. W wariantcie podstawowym wykazano, wydatki płatnika publicznego zmniejszą się w pierwszym roku refundacji o ok. [redacted], w drugim roku refundacji o ok. [redacted] oraz w trzecim roku o [redacted].

Ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie jako komparatorów refundowanych terapii trójlekowych: LAMA/LABA + ICS oraz LAMA + LABA + ICS. [redacted]

[redacted] Kolejnym ograniczeniem jest fakt, iż odsetki pacjentów stosujących dany schemat trójlekowy ICS/LABA + LAMA stanowiący komparator zostały zaczerpnięte z publikacji naukowej, a nie danych sprzedażowych. Również oszacowania populacji docelowej dokonano w oparciu o dane epidemiologiczne, a nie sprzedażowe. Takie podejście może podważać wiarygodność oszacowań.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania leku Trelegy Elipta w analizowanym wskazaniu. Większość zaleceń refundacyjnych wskazuje, iż terapia trójskładnikowa powinna być zarezerwowana dla pacjentów, którzy nie osiągnęli lub utrzymali odpowiedniej odpowiedzi na terapię dwulekową. Dodatkowo w uzasadnieniach rekomendacjach podkreślany jest fakt, że produkt Trelegy Ellipta nie powinien być droższy od dostępnych obecnie inhalatorów umożliwiających leczenie LAMA + LABA + ICS, przy czym w przypadku rekomendacji SMC 2018 i CVZ 2018 cenę technologii wnioskowanej porównano z ceną dwóch inhalatorów zawierających składowe leku Trelegy. PBAC rekomenduje

natomiast finansowanie preparatu Trelegy Eliipta pod warunkiem, że jego cena nie będzie znacząco wyższa niż cena terapii dwuskładnikowej LAMA/LABA.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizie klinicznej nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet nie uwzględniono danych kosztowych pochodzących z komunikatu DGL z dn. 25 czerwca 2018 r., aktualnych na dzień złożenia wniosku. Koszty leków oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z okresu styczeń-grudzień 2017 r.</p>	TAK	<p>W ramach uzupełnienia wskazano, że w AE i BIA przyjęto koszty z perspektywy pacjenta na podstawie uchwały Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności za IV kwartał 2017 r. obejmującej okres styczeń – grudzień 2017 r., najbardziej aktualnej na dzień złożenia wniosku. W związku z powyższym, celem zachowania spójności danych z wydatkami z perspektywy płatnika i pacjenta, w AE wnioskodawcy wykorzystano dane z komunikatu DGL również za okres styczeń – grudzień 2017 r. Dane kosztowe w związku z założeniami wnioskodawcy można więc uznać za aktualne na dzień złożenia wniosku.</p> <p>Biorąc jednak pod uwagę okres, z którego pochodzą dane NFZ, dane te nie odzwierciedlają realnych kosztów NFZ i pacjenta ponoszonych aktualnie na leki refundowane w ramach leczenia POChP, ze względu na rozszerzenia od maja 2018 roku programu leki 75+.</p>
<p>Analiza kliniczna (AKL) nie zawiera opisu metodyki badania, zawartego w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania (§ 4 ust. § 4. ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie przedstawiono jedynie główne kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do AKL. W przypadku porównania sieciowego metodą Bayesa istotna jest ocena heterogeniczności badań włączonych do analizy, dlatego niezbędne jest wyszczególnienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach.</p>	TAK	-
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach AKL nie wykonano szczegółowej analizy heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, której wynik umożliwiłby prezentację punktów końcowych, dla których istnieje uzasadnienie dla przeprowadzenia porównania z zastosowaniem metody Bayesa.</p>	NIE	<p>W AKL brak jest szczegółowej analizy heterogeniczności uwzględniającej m.in. metodologię badań oraz charakterystykę pacjentów do niej włączonych. Brak jest również analizy wrażliwości, co wnioskodawca uzasadnił faktem, że <i>dla większości zidentyfikowanych czynników (...) analiza wrażliwości byłaby możliwa wyłącznie dla pojedynczych punktów końcowych</i>. Zdaniem analityków Agencji stanowi to istotne ograniczenie analizy.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Dokumenty elektroniczne nie umożliwiają powtórzenia i weryfikacji wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 oraz § 6 ust. 1 w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami. (§ 5. ust.2 pkt 7 oraz § 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W obu dostarczonych arkuszach kalkulacyjnych dla Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet nie przedstawiono obliczeń kosztów jednostkowych: leków, stanów zdrowia, zaostrzeń oraz hospitalizacji. W przypadku kalkulacji kosztów leków wnioskodawca powinien również podać uzasadnienie przyjęcia w analizie poszczególnych produktów leczniczych i ich dawek.</p> <p>Ponadto nie przedstawiono danych źródłowych oraz obliczeń współczynników regresji wykorzystanych do wyznaczenia liczby zaostrzeń na podstawie badania TORCH.</p>	TAK	-
<p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W Analizie Ekonomicznej (AE) nie przedstawiono porównania kosztów technologii wnioskowanej i wyników zdrowotnych technologii opcjonalnych z grupy LAMA/LABA + ICS. Zgodnie z aktualną praktyką Agencji dla produktów leczniczych złożonych z kilku substancji czynnych, zasadnym byłoby co najmniej zestawienie kosztów wnioskowanej technologii medycznej z kosztami terapii trójskładnikowej składającymi się z takich samych substancji czynnych jak we wnioskowanej technologii, stosowanymi w zbliżonych dawkach.</p>	TAK	<p>W ramach uzupełnionej AE (Aneks A.1., tab. 52) wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów rocznych stosowania leku Trelegy oraz schematu FP + UMEC/VI. Wnioskodawca zaznaczył jednak, że <i>w jego opinii polski pacjent nie ma możliwości złożenia z refundowanych preparatów leczniczych wszystkich trzech substancji wchodzących w skład leku Trelegy</i>. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z art. 15 ust. 9 ustawy Prawo Farmaceutyczne [Dz. Urz. Z 2017 r., poz. 2211] sole, estry, eter, izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy lub pochodne dopuszczonej do obrotu substancji czynnej uważa się za taką samą substancję czynną, jeżeli nie różnią się one w sposób znaczący od substancji czynnej swoimi właściwościami w odniesieniu do bezpieczeństwa lub skuteczności.</p>
<p>AE nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przegląd dostarczony przez wnioskodawcę nie ma cech przeglądu systematycznego (przeszukano jedną bazę danych). Dodatkowo przegląd został przeprowadzony 17.11.2017 r. i nie jest aktualny na dzień złożenia wniosku.</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>AE nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt. 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 2, pomimo iż zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości analizowanej interwencji stosowanej w terapii skojarzonej nad technologią medyczną stanowiącą refundowany komparator (terapia trójlekowa z zastosowaniem dwóch inhalatorów).</p>	TAK	<p>Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na uwagę podtrzymał swoje stanowisko zgodnie z którym przedstawił w ramach AKL randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości ocenianego leku nad refundowanymi komparatorami i w jego opinii nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3.</p> <p>Wnioskodawca powołał się na wytyczne GOLD oraz opinię [REDAKTOWANE], zgodnie z którymi istnieje możliwość stosowania terapii skojarzonej LAMA i LABA po nieskuteczności terapii leczenia LABA w skojarzeniu z ICS. W ramach AKL przedstawiono badanie, które dowodzi wyższości stosowania leku Trelegy w porównaniu z leczeniem dwuskładnikowym UMEC/VI. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z najnowszymi wytycznymi GOLD trójskładnikowy schemat leczenia LAMA + LABA + ICS nie znajduje się na tym samym poziomie rekomendacji co schemat dwuskładnikowy LAMA + LABA i analiza preferowanej ścieżki leczenia wskazuje, że większość pacjentów z grupy D POChP powinna najpierw otrzymać leczenie LAMA + LABA, a dopiero później LABA + ICS. Przejście po nieskuteczności leczenia LABA + ICS na terapię LAMA + LABA zamiast na intensyfikację leczenia do terapii LAMA + LABA + ICS jest więc mało prawdopodobne. Przedstawiona przez wnioskodawcę opinia eksperta klinicznego [REDAKTOWANE]. Należy dodatkowo podkreślić, że w ramach wyboru komparatorów w APD przedłożonym przez wnioskodawcę schematów dwuskładnikowych nie uznano za właściwe komparatory. Dwa z nich (BUD/FORM i UMEC/VI) włączono do analizy jedynie jako komparatory dodatkowe ze względu na konieczność uzasadnienia stworzenia odrębnej grupy limitowej dla leku Trelegy oraz odnalezienie dla nich badań umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ze schematem FF/UMEC/VI. Dodatkowo, w analizie dla innego preparatu trójskładnikowego, Trimbrow (OT.4330.12.2018), ocenianego we wrześniu 2018 roku przez AOTMIT, [REDAKTOWANE]. Zdaniem analityków Agencji schematy dwuskładnikowe leczenia POChP nie stanowią więc właściwego komparatora dla preparatu Trelegy.</p> <p>Ponadto wnioskodawca powołał się na wyniki analizy sieciowej przedstawionej w ramach AKL, zgodnie z którymi wnioskował on o przewadze leku Trelegy nad terapiami trójskładnikowymi z użyciem dwóch inhalatorów dla punktów końcowych związanych z czynnością płuc. W związku ze zidentyfikowanymi ograniczeniami analizy oraz zidentyfikowaniem przez analityków badania bezpośredniego Bremner 2018, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej FF/UMEC/IV vs. FF/VI + UMEC, w którym nie wykazano przewagi leku Trelegy nad terapią trójskładnikową w dwóch inhalatorach, analitycy Agencji podtrzymują stanowisko o braku badań RCT dowodzących wyższości analizowanej interwencji stosowanej w terapii skojarzonej nad opcjonalnymi technologiami medycznymi.</p> <p>W związku z powyższym analitycy Agencji podtrzymują stanowisko, zgodnie z którym brak jest badań RCT dowodzących wyższości leku Trelegy nad komparatorami trójlekowymi (wybranymi przez wnioskodawcę w ramach APD).</p> <p>Pomimo stwierdzenia przez wnioskodawcę, że w jego opinii nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, przeprowadził on CMA w ramach analizy wrażliwości oraz przedstawił w arkuszu kalkulacyjnym oszacowania wskaźników CUR.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>AWB nie zawiera wariantu minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w § 6. ust. 1 pkt 6 (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości i w ramach niej wybrał wariant z minimalnym i maksymalnym wpływem na budżet. Zgodnie z wytycznymi HTA należy przyjąć takie wartości z zakresów zmienności danych wejściowych oraz założeń, aby oszacować odpowiednio minimalną oraz maksymalną inkrementalną zmianę wydatków.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca wyznaczył scenariusz minimalny i maksymalny przyjmując wszystkie skrajne scenariusze z zakresu danych zmiennych.</p>
<p>Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, tj. nieopublikowanego badania (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie dostarczył nieopublikowanego raportu dołączonego do oryginalnego modelu CUA, z którego zaczerpnięto dane dotyczące występowania zaostżeń. Wnioskodawca nie dostarczył pliku umożliwiającego powtórzenie przeprowadzenia metaanalizy sieciowej.</p>	TAK/NIE	<p>Wnioskodawca dostarczył raport dołączony do oryginalnego modelu CUA, jednak nie dostarczył pliku umożliwiającego powtórzenie metaanalizy sieciowej.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono informacji o konflikcie interesów każdego z autorów analiz.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Wybrany komparator nie w pełni odpowiada aktualnej praktyce klinicznej, gdyż uwzględnia tylko jedno z możliwych połączeń leków stosowanych w ramach terapii trójskładnikowej.

Analiza kliniczna:

- Nie załączono kwestionariusza SGRQ wykorzystanego w analizie.

Analiza ekonomiczna:

- Zgodnie z wytycznymi Agencji, w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie, należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. Ponieważ w ramach AKL nie dowiedziono istnienia różnic istotnych klinicznie pomiędzy wnioskowaną interwencją a przyjętymi komparatorami, CMA powinna stanowić wariant podstawowy analizy.
- W ramach Analizy wrażliwości nie testowano parametrów dotyczących skuteczności leczenia oraz dawkowania interwencji opcjonalnych.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku. Nie testowano wariantu, w którym lek Trelegy Eliipta zostaje objęty programem „leki 75+”.
- W ramach analizy wrażliwości nie przetestowano różnych stopni przejęcia rynku.

Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Bremner 2018	Bremner P, Birk R, Brealey N, Ismaila AS, Zhu C-Q, Lipson DA. (2018) Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized noninferiority study. <i>Respiratory Research</i> 19(1):19.
Brealey 2015	Brealey N, Gupta A, Renaux J, Mehta R, Allen A, Henderson A. Pharmacokinetics of fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol as a triple therapy in healthy volunteers. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2015;
Cazzola 2007	Cazzola M, Andò F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, D'Amato M. (2007) A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. <i>Pulmonary Pharmacology & Therapeutics</i> 20(5):556–561.
Calverley 2010	Caverley PM., Kuna P, Monso E, Constantini M, Petruzzelli S. (2010) Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: A randomised controlled trial. <i>Respiratory Medicine</i> 104(12):1858–1868.
CLIMB	Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. (2009) Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 180(8):741–750.
Decramer 2014	Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N. (2014) Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> 2(6):472–86.
FLAME	Wedzicha JA, Banerji D, Chapman K, Vestbo J, Roche N. (2016) Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. <i>The New England Journal of Medicine</i> 374(23):2222–34.
FULFIL	Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, Ludwig-Sengpiel A, Mohindra R, Tabberer M, Zhu C-Q, Pascoe SJ. (2017) FULFIL Trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 196(4):438–446.
FUTURE	Singh D, Nicolini G, Bindi E, Corradi M, Guastalla D. (2014) Extrafine Beclomethasone/formoterol compared to Fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. <i>BMC Pulmonary Medicine</i> 14:43.
ILLUMINATE	Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VKT, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. (2012) 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>2012</i> 1(1):51–60.
IMPACT	Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner G, Day NC. (2018) Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. <i>The New England Journal of Medicine.</i>
INSPIRE	Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. (2008) The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 177(1):19–26.
Kerwin 2017	Kerwin EM, Kalberg CJ, Galkin DV, Zhu C-Q, Church A, Riley JH, Fahy WA. (2017) Umeclidinium/vilanterol as step-up therapy from tiotropium in patients with moderate COPD: a randomized, parallel-group, 12-week study. <i>International Journal of COPD</i> 12:745–755.
LANTERN	Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M. (2015) LATERN: a randomized study of QVA 149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. <i>International Journal of COPD</i> 10(4):1015–1026.
Maleki-Yazdi 2014	Maleki-Yazdi RM, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. (2014) Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. <i>Respiratory Medicine</i> 108(12):1752–1760.
OPTIMAL	Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, Balter M, O'Donnell D, McIvor A, Sharma S, Bishop G, Anthony J, Cowie R, Field S, Hirsch A, et al. (2007) Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. <i>Ann. Intern. Med.</i> 146(8):545–555.
SECURE-1	Lee S-D, Xie C, Yunus F, Itoh Y, Ling X, Yu W, Kiatboonsri S. (2016) Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia: ICS/LABA + tiotropium in COPD in Asia. <i>Respirology</i> 21(1):119–127.
SHINE	Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Hentley M, Banerji D. (2013) Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. <i>The European Respiratory Journal</i> 42(6):1484–1494.
Singh 2015	Singh D, Worsley S, Zhu C-Q, Hardaker L, Church A. (2015) Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. <i>BMC Pulmonary Medicine</i> 15:91.
SPARK	Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner D, Sandstorm T, Taylor AF. (2013) 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. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> 1:199–209.
TRIBUTE	Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, Guasconi A, Montagna I, Vezzoli S, Petruzzelli S, Scuri M, Roche N, Singh D. (2018) Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. <i>The Lancet</i> 391(10125):1076–1084.
TRIOLOGY	Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Vestbo J. (2016) Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRIOLOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. <i>The Lancet</i> 388(10048):963–973.

TRINITY Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. (2017) Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet* 389(10082):1919–1929.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2017 AWMSG. Medicines excluded by AWMSG and for health board consideration of local formulary inclusion (November 2017). <http://www.awmsg.org/docs/awmsg/appraisaldocs/excluded/Excluded%20November%202017.pdf> [dostęp: 07.09.2018]

CADTH CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (Trelegy Ellipta — Glaxosmithkline plc). <https://www.cadth.ca/fluticasone-furoateumeclidiniumvilanterol#files> [dostęp: 07.09.2018]

CVZ 2018 Zorginstituut. GVS-advies Trelegy Ellipta® bij Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Het Zorginstituut adviseert om Trelegy Ellipta® op basis van technische redenen op te nemen op bijlage 1B van het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/02/06/gvs-advies-trelegy-ellipta-bij-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd> [dostęp: 07.09.2018]

GMMMG 2017 GMMG NHS. Greater Manchester Joint Formulary. Chapter 3. Respiratory system. <http://gmmmg.nhs.uk/docs/formulary/ch/Ch3-complete.pdf> [dostęp: 07.09.2018]

GOLD 2018 GOLD. (2018) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report). Dostęp: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf [dostęp: 28.08.2018]

NCPE 2018 NCPE. Fluticasone furoate/ umeclidinium/ vilantero (Trelegy™ Ellipta™). <http://www.ncpe.ie/drugs/fluticasone-furoate-umeclidinium-vilantero-trelegy-ellipta/> [dostęp: 07.09.2018]

NHS 2018 New Medicine Recommendation Trelegy Ellipta. <http://www.lancsmmg.nhs.uk/download/newdrug%20reviews/Trelegy-for-COPD-for-web-site.pdf> [dostęp: 07.09.2018]

NICE 2010/2016 NICE 2010/2016 - NICE. Surveillance report 2016 - Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (2010) NICE guideline CG101. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/surveillance-report-2016-chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-2010-nice-guideline-cg101-pdf-3143275330021> [dostęp: 06.09.2018]

NICE 2018 NICE Pathways. Managing stable COPD. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-obstructive-pulmonary-disease> [data dostępu: 06.09.2018]

PTChP 2014 Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2014;82(3):227-63. <http://www.ptchp.org/images/zalecenia/38138-52462-1-SM.pdf> [data dostępu: 06.09.2018]

SMC 2018 SMC. Product Update. fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol (as trifenate) 92 micrograms / 55 micrograms / 22 micrograms inhalation powder (Trelegy® Ellipta®) SMC No 1303/18. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3104/fluticasone_furoate_trelegy_ellipta_abbreviated_final_jan_2018_for_website.pdf [dostęp: 07.09.2018]

Pozostałe publikacje

Afonso 2011 Afonso ASM, Verhamme KMC, Sturkenboom MCJM, Brusselle GGO. (2011) COPD in the general population: Prevalence, incidence and survival. *Respiratory Medicine* 105(12):1872–1884

Alpha-1 Awareness UK Alpha-1 Awareness UK. <http://www.alpha1.uk/fev1-fvc/> [dostęp: 05.09.2018]

Anoro 2015 Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Anoro (umeclidiniowy bromek + vilanterol) we wskazaniu: „W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/001/AWA/001_AWA_OT_4350_1_Anoro_pochp_2015.03.12.pdf.

AWA_ OT.4350.7.2016 Spiolto Respimat Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Spiolto Respimat (tiotropium + olodaterol) we wskazaniu: „Lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM- OT.4350.7.2016.

Bednarek 2008 Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, i in. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax*. 2008; 63(5):402–407.

Boros 2012 Boros PW, Lubiński W. (2012) Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 122(3):73–81.

ChPL Trelegy Ellipta Charakterystyka Produktu Leczniczego Trelegy Ellipta.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.10.2018]

GUS 2009 Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html> [dostęp: 05.09.2018]

GUS 2016	Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 2016. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx [dostęp: 05.09.2018]
GUS 2016b	Główny Urząd Statystyczny. Zgony według wieku i płci zmarłych oraz przyczyn zgonów w 2016 roku. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx [dostęp: 05.09.2018]
IKAR pro	IKAR pro. http://ikarpro.pl/
Jahnz-Różyk 2009	Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S. Koszty leczenia zaostreń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych w 2007 roku - wyniki wielośrodkowego badania polskiego. 2009.
Jahnz-Różyk 2011	Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S, Faluta T, Borowiec Ł. (2011) Costs of chronic obstructive pulmonary disease in patients receiving specialist outpatient care in Poland. <i>Advances in Respiratory Medicine</i> 79(5):337–342.
Jahnz-Różyk 2015	Jahnz-Rozyk K, Szepiel P. Early impact of treatment with tiotropium, long-acting anticholinergic preparation, in patients with COPD & real-life experience from an observational study. <i>International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> . 2015;613.
Kupryś Lipińska 2014	Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patient's life and his family. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> . 2014; 82(2):82–95.
Maciejewski 2008	Maciejewski J. Częstość występowania POChP w praktyce lekarza rodzinnego. 2008.
Mejza 2009	Mejza F, Nizankowska-Mogilnicka E, Kurzawa R, i in. [Outpatients specialist care of chronic obstructive pulmonary disease patients in Poland - results of the KOMPAS study]. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> . 2009; 77(6):507–516.
Obwieszczenie MZ 26.02.2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018. http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/13/journal/4401 (26.3.2018).
Nizankowska-Mogilnicka 2007	Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist S, i in. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region - results from the BOLD Study in Poland. 2007.;
Nowak 2017	Nowak M, Jankowski M, Brożek GM, Skoczyński S, Rzepka-Wrona P, Pierzchała E, Zejda JE, Pierzchała W. (2017) Profil dorosłych chorujących na POChP w Polsce.
Onbrez Breezhaler 2013	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Onbrez Breezhaler (indakaterolu maleinian), w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza weryfikacyjna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/AWA/331_AWA_OT_4350_28_Onbrez_Breezhaler_150mcg_300mcg_2013.12.27.pdf
Pływaczewski 2015	Pływaczewski R, Maciejewski J, Bednarek M, i in. Ocena przyczyn zgonów u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w podstawowej opiece zdrowotnej w okresie sześciolietniej obserwacji. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> . 2015; 83(3):193–202.
Rubinsztajn 2015	Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Karwat K, i in. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) - podobieństwa i różnice grup badanych biorących udział w projekcie NCBiR pt „Przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba ogólnoustrojowa - największe zagrożenie XXI wieku”. 2015.
Rutten-van Molken 2006	Rutten-van Mólken MPMH, Oostenbrink JB, Tashkin DP, Burkhart D, Monz BU. (2006) Does Quality of Life of COPD Patients as Measured by the Generic EuroQol Five-Dimension Questionnaire Differentiate Between COPD Severity Stages? <i>Chest</i> 130(4):1117–1128.
Siatkowska 2010	Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Patients with chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. 2010.;
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 12/2016	Rekomendacja nr 12/2016 z dnia 15 marca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Incruise (umeclidyniowy bromek), proszek do inhalacji, 55 µg, we wskazaniu do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 20/2015	Rekomendacja nr 20/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Anoro, proszek do inhalacji, podzielony, 55 mikrogramów + 22 mikrogramy, w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 89/2018	Rekomendacja nr 89/2018 z dnia 4 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
Stanowisko RP nr 25/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2016 z dnia 14 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Incruise (umeclidyniowy bromek) kod EAN: 5909991108953, we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).
Stanowisko RP nr 29/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Anoro (umeclidyniowy bromek + vilanterol), EAN 5909991108984, we wskazaniu: „W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”.
Stanowisko RP nr 91/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Suh 2010	Suh D-C, Lau H, La H-O, i in. Association between incidence of acute exacerbation and medication therapy in patients with COPD. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2010; 26(2):297–306.
TORCH	Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, Vestbo J, Knobil K, Yates JC, Calverley PMA. (2008) Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the TORCH Study. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 178(4):332-338.
Toy 2011	Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. (2011) Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. <i>Respiratory Medicine</i> 105(3):435–441.
Wesołowski 2014	Wesołowski S, Boros PW, Dębowski T. Chronic obstructive pulmonary disease in Poland: distribution of patients according to the new GOLD 2011 classification. Cross-sectional survey. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> . 2014; 82(6):511–517.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych wersja 3.0, Warszawa 2016.

Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Trelegy® Eliпта® w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. [redacted] Kraków, kwiecień 2018
- Zał. 2. Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Trelegy® Eliпта® w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. [redacted] Kraków, maj 2018, wersja 1.1
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trelegy® Eliпта® w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. [redacted] Kraków, czerwiec 2018, wersja 1.1
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Trelegy® Eliпта® w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. [redacted] Kraków, czerwiec 2018, wersja 1.1

Załącznik 5. Wykaz produktów leczniczych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe							
Formoterolum							
Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg/dawkę odmierzoną	1 szt. (1 poj.po 120 daw.)	5909990620777	101,52	106,60	114,47	ryczałt	12,08
Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990792924	57,24	60,10	57,24	ryczałt	15,61
Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg/dawkę inhalacyjną	120 szt.	5909991086602	95,04	99,79	113,34	ryczałt	6,40
Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	5909991109523	47,52	49,90	57,24	ryczałt	5,41
Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 szt. (1 but.po 60 szt.)	5909990614400	47,74	50,13	57,24	ryczałt	5,64
Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	120 szt (2 but.po 60 szt.)	5909991218287	96,08	100,88	114,43	ryczałt	6,40
Forastmin, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 12 µg	180 szt (3 but.po 60 szt.)	5909991218294	144,14	151,35	167,42	ryczałt	9,60
Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446	97,09	101,94	114,47	ryczałt	7,42
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4.5 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	5909990445219	32,83	34,47	28,62	ryczałt	15,33
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 inh.po 60 daw.	5909990445318	41,90	44,00	53,55	ryczałt	3,20
Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 szt.	5909990996681	96,11	100,92	114,47	ryczałt	6,40
Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps.	5909990849000	48,54	50,97	57,24	ryczałt	6,48
Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	120 kaps.	5909990937981	96,11	100,92	114,47	ryczałt	6,40
Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 µg	60 kaps. (6 blist.po 10 kaps.)	5909990975914	48,55	50,98	57,24	ryczałt	6,49
Indacaterolum							
Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg	30 szt. + inhalator	5909990738397	93,67	98,35	57,24	30%	67,82
Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg	30 szt. + inhalator	5909990738472	97,98	102,88	114,47	30%	36,30
Salmeterolum							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 50 µg	120 szt. (12 blist.po 10 szt. + inhalator)	5909991206390	96,66	101,49	114,47	ryczałt	6,97
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	5909991109424	49,03	51,48	57,24	ryczałt	6,99
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 50 µg/dawkę inhalacyjną	90 szt. (9 blist.po 10 szt.) + inhalator	5909991109431	73,55	77,23	85,85	ryczałt	8,25
Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653	51,51	54,09	57,24	ryczałt	9,60
Serevent, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę inhalacyjną	1 szt. (1 szt.po 120 daw.)	5909990623099	62,42	65,54	57,24	ryczałt	21,06
Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	5909990437825	64,15	67,36	57,24	ryczałt	22,87
199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korykosteroidami w niskich dawkach							
Budesonidum + Formoterolum							
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990872886	62,87	66,01	53,90	ryczałt	24,40
Fluticasoni propionas + Salmeterolum							
Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	5909991034870	63,72	66,91	71,86	ryczałt	8,87
Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034900	58,32	61,24	71,86	ryczałt	3,20
Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990906918	78,00	81,90	71,86	ryczałt	23,86
Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	5909990832422	83,58	87,76	71,86	ryczałt	29,72
199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z korykosteroidami w średnich dawkach							
Beclometasonum + Formoterolum							
Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	poj.po 180 daw.	5909990054152	157,68	165,56	165,73	ryczałt	20,29
Budesonidum + Formoterolum							
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 120 daw.	5909990873074	108,43	113,85	110,48	ryczałt	19,85
Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 120 daw. z opakowaniem ochronnym	5909991137458	108,48	113,90	110,48	ryczałt	19,90
Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	5909991137465	54,24	56,95	55,24	ryczałt	14,19

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg	1 inhalator (120 dawek)	5909991136932	108,48	113,90	110,48	ryczałt	19,90
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990873029	64,36	67,58	55,24	ryczałt	24,82
Fluticasoni propionas + Salmeterolum							
AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 inh.po 60 daw.	5909991274931	76,23	80,04	92,07	ryczałt	3,63
Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	5909991034887	76,24	80,05	92,07	ryczałt	3,64
Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	5906720534670	76,23	80,04	92,07	ryczałt	3,63
Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034924	75,82	79,61	92,07	ryczałt	3,20
Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990907014	101,65	106,73	92,07	ryczałt	30,32
Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	5909990832521	107,84	113,23	92,07	ryczałt	36,82
199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach							
Beclometasonum + Formoterolum							
Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	poj.po 180 daw.	5909991245696	157,68	165,56	166,35	ryczałt	19,82
Budesonidum + Formoterolum							
Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	5909991137625	94,09	98,79	110,90	ryczałt	4,47
DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg	1 inhalator (60 dawek)	5909991136963	94,09	98,79	110,90	ryczałt	4,47
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw.	5909990873241	110,40	115,92	110,90	ryczałt	21,60
Fluticasoni propionas + Salmeterolum							
AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 inh.po 60 daw.	5909991274955	94,07	98,77	110,90	ryczałt	4,45
Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	5909991034894	93,96	98,66	110,90	ryczałt	4,34
Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	5906720534687	92,88	97,52	110,90	ryczałt	3,20
Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034931	155,15	162,91	110,90	ryczałt	68,59

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990907113	142,89	150,03	110,90	ryczałt	55,71
Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	5909990832620	94,07	98,77	110,90	ryczałt	4,45
200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole							
Beclometasonum							
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 200 daw.	5909990061440	29,05	30,50	30,55	ryczałt	9,76
Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 200 daw.	5909990061303	36,18	37,99	49,34	ryczałt	6,67
Budesonidum							
Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.)	5909991033248	56,14	58,95	61,09	ryczałt	13,17
Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 2,18 g proszku (200 daw.) + inhal. Novolizer	5909991033224	62,35	65,47	61,09	ryczałt	19,69
Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337354	42,12	44,23	30,55	ryczałt	23,49
Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę	1 inh.po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337323	63,72	66,91	61,09	ryczałt	21,13
Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	5909990337286	51,84	54,43	61,09	ryczałt	8,65
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inhalacyjną	120 kaps.	5909991223793	31,10	32,66	36,66	ryczałt	6,63
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991204082	15,55	16,33	18,33	ryczałt	5,99
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg/dawkę inhalacyjną	120 kaps.	5909991223809	62,21	65,32	73,31	ryczałt	9,49
Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991203986	31,10	32,66	36,66	ryczałt	6,63
Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335169	52,92	55,57	61,09	ryczałt	9,79
Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335176	52,92	55,57	61,09	ryczałt	9,79

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Miflonide/Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926213	18,90	19,85	18,33	ryczałt	9,51
Miflonide/Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990926312	32,40	34,02	36,66	ryczałt	7,99
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	5909990677313	35,62	37,40	30,55	ryczałt	16,66
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 100 daw.	5909990677412	31,86	33,45	30,55	ryczałt	12,71
R buspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	5909990335183	52,92	55,57	61,09	ryczałt	9,79
R buspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	5909990335190	52,92	55,57	61,09	ryczałt	9,79
Ciclesonidum							
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990212064	125,28	131,54	146,62	ryczałt	12,80
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	60 daw. (1 poj.po 60 daw.)	5909990218530	62,64	65,77	73,31	ryczałt	9,94
Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	5909990212057	88,45	92,87	73,31	ryczałt	37,04
Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	60 daw. (1 poj.po 60 daw.)	5909990218523	44,23	46,44	36,66	ryczałt	20,41
Fluticasonum							
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw.	5909990851423	58,32	61,24	30,55	ryczałt	40,50
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw.	5909990851416	29,16	30,62	15,27	ryczałt	22,79
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw.	5909990851522	112,78	118,42	61,09	ryczałt	72,64
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw.	5909990851515	56,64	59,47	30,55	ryczałt	38,72
Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw.	5909990851317	27,00	28,35	12,22	ryczałt	23,02
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484621	29,70	31,19	12,22	ryczałt	25,86
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484720	59,40	62,37	30,55	ryczałt	41,63
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484522	18,90	19,85	6,11	ryczałt	19,08

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	5909990484829	102,60	107,73	61,09	ryczałt	61,95
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.	5909990938001	61,07	64,12	61,09	ryczałt	18,34
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909990785858	33,26	34,92	30,55	ryczałt	14,18
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.	5909990938025	122,15	128,26	122,18	ryczałt	30,73
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909990785889	61,41	64,48	61,09	ryczałt	18,70
Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.po 60 daw.	5909991106638	81,00	85,05	73,31	ryczałt	29,22
200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach							
Budesonidum							
BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306137	51,84	54,43	64,44	ryczałt	3,20
BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306137	51,84	54,43	64,44	ryczałt	3,20
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283629	52,49	55,11	65,12	ryczałt	3,20
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283629	52,49	55,11	65,12	ryczałt	3,20
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002515	51,84	54,43	64,44	ryczałt	3,20
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002515	51,84	54,43	64,44	ryczałt	3,20
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 szt.	5909991107925	52,49	55,11	65,12	ryczałt	3,20
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 szt.	5909991107925	52,49	55,11	65,12	ryczałt	3,20
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445615	64,13	67,34	65,12	ryczałt	15,43
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445615	64,13	67,34	65,12	ryczałt	15,43
200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach							
Budesonidum							
BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306144	45,90	48,20	56,89	ryczałt	3,77
BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306144	45,90	48,20	56,89	ryczałt	3,77
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283650	45,90	48,20	56,89	ryczałt	3,77
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283650	45,90	48,20	56,89	ryczałt	3,77

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002522	45,36	47,63	56,89	ryczałt	3,20
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002522	45,36	47,63	56,89	ryczałt	3,20
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005696	45,36	47,63	56,89	ryczałt	3,20
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005696	45,36	47,63	56,89	ryczałt	3,20
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445714	57,34	60,21	56,89	ryczałt	15,78
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445714	57,34	60,21	56,89	ryczałt	15,78
Fluticasonium							
Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/2 ml	10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)	5909990956517	29,94	31,44	28,44	ryczałt	12,27
200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach							
Budesonidum							
BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306151	66,31	69,63	80,33	ryczałt	3,89
BDS N, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991306151	66,31	69,63	80,33	30%	24,79
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283698	65,66	68,94	80,33	ryczałt	3,20
Benodil, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp.po 2 ml	5909991283698	65,66	68,94	80,33	30%	24,10
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002539	65,88	69,17	80,33	ryczałt	3,43
Budixon Neb, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj. 2 ml	5906414002539	65,88	69,17	80,33	30%	24,33
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	65,66	68,94	80,33	ryczałt	3,20
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	65,66	68,94	80,33	30%	24,10
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991269784	65,77	69,06	80,33	ryczałt	3,32
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991233099	66,42	69,74	80,33	ryczałt	4,00
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909990445813	81,42	85,49	80,33	ryczałt	19,75
Fluticasonium							
Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 2 mg/2 ml	10 poj. (2 sasz.po 5 poj.)	5909990956616	72,71	76,35	80,33	ryczałt	10,61
201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu							
Fenoterolum + Ipratropii bromidum							
Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml	5909990101917	18,36	19,28	9,67	ryczałt	15,54
Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 dawek	5909990917815	24,84	26,08	19,33	30%	17,02

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ipratropii bromidum							
Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	5909991185879	14,15	14,86	19,33	ryczałt	3,56
Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	1 but.po 20 ml	5909990322114	11,61	12,19	9,67	ryczałt	8,45
Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 10 ml (200 daw.)	5909990999019	14,16	14,87	19,33	ryczałt	3,57
201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe							
Glycopyrronii bromidum							
Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	5909991000882	106,38	111,70	102,56	30%	52,89
Tiotropii bromidum							
Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostarczaną	30 szt. + 1 inhalator	5909991299545	85,31	89,58	102,56	ryczałt	3,20
Braltus, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 10 µg/dawkę dostarczaną	30 szt. + 1 inhalator	5909991299545	85,31	89,58	102,56	30%	30,77
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt. + HandiHaler)	5909990985128	125,19	131,45	102,56	ryczałt	45,07
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt. + HandiHaler)	5909990985128	125,19	131,45	102,56	30%	72,64
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990985111	119,84	125,83	102,56	ryczałt	39,45
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990985111	119,84	125,83	102,56	30%	67,02
Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2.5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkł.po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	5909990735839	120,96	127,01	102,56	30%	68,20
Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps.	5909991253998	85,31	89,58	102,56	ryczałt	3,20
Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps.	5909991253998	85,31	89,58	102,56	30%	30,77
Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. z inhalatorem	5909991254001	85,31	89,58	102,56	ryczałt	3,20
Srivasso, proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. z inhalatorem	5909991254001	85,31	89,58	102,56	30%	30,77

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Umeclidinii bromidum							
Incruse, proszek do inhalacji, 55 µg	30 daw.	5909991108953	106,38	111,70	102,56	30%	52,89
201.3, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu							
Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum							
Ult bro Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 85+43 µg	30 szt. + inhal.	5909991080921	178,20	187,11	199,76	30%	64,35
Olodaterolum + Tiotropii bromidum							
Spiolto Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5+2,5 µg	1 wkład + 1 inh.	5909991257439	173,99	182,69	199,76	30%	59,93
Umeclidinii bromidum + Vilanterolum							
Anoro, proszek do inhalacji, 55+22 µg	30 dawek	5909991108984	178,39	187,31	199,76	30%	64,56
203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu							
Theophylinum							
Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	5,18	5,44	3,94	ryczałt	5,84
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114	6,22	6,53	3,15	ryczałt	7,44
Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213	8,10	8,51	4,72	ryczałt	8,35
Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910	6,29	6,60	3,94	ryczałt	7,00
Theospirex retard 300 mg, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990261215	8,42	8,84	7,87	ryczałt	7,18
Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926	5,40	5,67	7,87	ryczałt	4,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych							
Montelukastum							
Asmenol, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990670758	16,52	17,35	22,31	30%	6,69
Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990881734	20,09	21,09	22,31	30%	10,44
Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990881758	11,19	11,75	8,92	30%	8,09
Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990881772	13,61	14,29	11,16	30%	9,58
Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668137	22,57	23,70	22,31	30%	13,05
Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668144	12,10	12,71	8,92	30%	9,05
Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668120	15,12	15,88	11,16	30%	11,17
Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990671243	20,52	21,55	22,31	30%	10,90
Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990662685	11,23	11,79	8,92	30%	8,13
Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990662647	14,04	14,74	11,16	30%	10,03
Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990871858	16,69	17,52	22,31	30%	6,87
Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990871650	7,56	7,94	8,92	30%	4,28
Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990871766	9,45	9,92	11,16	30%	5,22
Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990780266	22,14	23,25	22,31	30%	12,60
Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	5907626703481	38,66	40,59	47,81	30%	15,20
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990803743	12,31	12,93	8,92	30%	9,27
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990803767	15,12	15,88	11,16	30%	11,17
Orilukast, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990893294	18,90	19,85	22,31	30%	9,20
Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990893188	7,13	7,49	8,92	30%	3,84
Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990893263	8,72	9,16	11,16	30%	4,45
Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671090	21,38	22,45	22,31	30%	11,80
Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671052	10,80	11,34	8,92	30%	7,68
Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671076	14,04	14,74	11,16	30%	10,03
Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991007300	16,72	17,56	22,31	30%	6,91
Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909991007263	7,02	7,37	8,92	30%	3,71
Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909991007270	8,77	9,21	11,16	30%	4,50
Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697939	17,28	18,14	22,31	30%	7,49

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697762	7,56	7,94	8,92	30%	4,28
Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697892	9,72	10,21	11,16	30%	5,50

Załącznik 6. Porównanie rocznych kosztów terapii Trelegy Ellipta oraz innych trójskładnikowych schematów leczenia POChP

Kategoria	Schemat	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa pacjenta [zł]	Perspektywa wspólna [zł]
LAMA/LABA/ICS	FF/UMEC/VI	■	■	■
	BDP/FORM/BGLY (z RSS)	■	■	■
	BDP/FORM/BGLY (bez RSS)	■	■	■
ICS/LABA + LAMA	BDP/FORM + BGLY	■	■	■
	BDP/FORM + TIO	■	■	■
	BDP/FORM + UMEC	■	■	■
	BUD/FORM + BGLY	■	■	■
	BUD/FORM + TIO	■	■	■
	BUD/FORM + UMEC	■	■	■
	FP/SAL + BGLY	■	■	■
	FP/SAL + TIO	■	■	■
	FP/SAL + UMEC	■	■	■
LAMA/LABA + ICS	UMEC/VI + BDP	■	■	■
	UMEC/VI + BUD	■	■	■
	UMEC/VI + cyklezonid	■	■	■
	UMEC/VI + FP	■	■	■
	UMEC/VI + mometazon	■	■	■
	IND/BGLY + BDP	■	■	■
	IND/BGLY + BUD	■	■	■
	IND/BGLY + cyklezonid	■	■	■
	IND/BGLY + FP	■	■	■
	IND/BGLY + mometazon	■	■	■
	olodaterol/TIO + BDP	■	■	■
	olodaterol/TIO + BUD	■	■	■
	olodaterol/TIO + cyklezonid	■	■	■
	olodaterol/TIO + FP	■	■	■
olodaterol/TIO + mometazon	■	■	■	
LAMA + LABA + ICS	BGLY + FORM + BDP	■	■	■
	BGLY + FORM + BUD	■	■	■
	BGLY + FORM + cyklezonid	■	■	■
	BGLY + FORM + FP	■	■	■
	BGLY + FORM + mometazon	■	■	■
	BGLY + SAL + BDP	■	■	■
	BGLY + SAL + BUD	■	■	■
	BGLY + SAL + cyklezonid	■	■	■
	BGLY + SAL + FP	■	■	■
	BGLY + SAL + mometazon	■	■	■
	BGLY + IND + BDP	■	■	■
	BGLY + IND + BUD	■	■	■
	BGLY + IND + cyklezonid	■	■	■
	BGLY + IND + FP	■	■	■
	BGLY + IND + mometazon	■	■	■
	TIO + FORM + BDP	■	■	■
	TIO + FORM + BUD	■	■	■
TIO + FORM + cyklezonid	■	■	■	
TIO + FORM + FP	■	■	■	

Kategoria	Schemat	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa pacjenta [zł]	Perspektywa wspólna [zł]
	TIO + FORM + mometazon	■	■	■
	TIO + SAL + BDP	■	■	■
	TIO + SAL + BUD	■	■	■
	TIO + SAL + cyklezonid	■	■	■
	TIO + SAL + FP	■	■	■
	TIO + SAL + mometazon	■	■	■
	TIO + IND + BDP	■	■	■
	TIO + IND + BUD	■	■	■
	TIO + IND + cyklezonid	■	■	■
	TIO + IND + FP	■	■	■
	TIO + IND + mometazon	■	■	■
	UMEC + FORM + BDP	■	■	■
	UMEC + FORM + BUD	■	■	■
	UMEC + FORM + cyklezonid	■	■	■
	UMEC + FORM + FP	■	■	■
	UMEC + FORM + mometazon	■	■	■
	UMEC + SAL + BDP	■	■	■
	UMEC + SAL + BUD	■	■	■
	UMEC + SAL + cyklezonid	■	■	■
	UMEC + SAL + FP	■	■	■
	UMEC + SAL + mometazon	■	■	■
	UMEC + IND + BDP	■	■	■
	UMEC + IND + BUD	■	■	■
	UMEC + IND + cyklezonid	■	■	■
	UMEC + IND + FP	■	■	■
	UMEC + IND + mometazon	■	■	■

Pogrubioną czcionką zaznaczono wszystkie koszty leków niższe od leku Trelegy Ellipta z danej perspektywy.