



## **Rekomendacja nr 104/2018**

**z dnia 31 października 2018 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badania bezpośrednio porównującego lek Trelegy Ellipta z refundowanym komparatorem ICS + LABA + LAMA stosowanym z użyciem dwóch inhalatorów. Ze względu na powyższe przeprowadzono porównanie pośrednie. 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  $\geq 100$  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.

Pod względem bezpieczeństwa terapii 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 oraz ból pleców.

W celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Trelegy Ellipta wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym (35-letnim) z perspektywy płatnika oraz wspólnej. Jednakże, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami oraz ograniczenia odnoszące się do badań włączonych do porównania pośredniego (np. część badań to próby kliniczne o krótkim horyzoncie czasowym, zaprojektowane do oceny parametrów czynnościowych płuc, natomiast niewystarczające do oceny np. zaostrzeń choroby), za prawidłową technikę analityczną należy uznać analizę minimalizacji kosztów (CMA) uwzględniającą komparatory trójskładnikowe.

W wyniku tych obliczeń (CMA) oszacowano, że roczny

Analiza wpływu na budżet wykazała

, niezależnie od roku analizy. Należy jednak mieć na uwadze, że oszacowania nie uwzględniały rozszerzenia populacji docelowej wynikającego ze zmiany wskazania rejestracyjnego dokonanego przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz wszystkich leków stosowanych w ocenianym wskazaniu, tym samym rzeczywisty wpływ na budżet pozytywnej decyzji refundacyjnej może być różny od tego prezentowanego w analizie.

Mając na względzie powyższe, 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.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum), dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi . Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: , lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) 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  $\geq 40$  roku życia wynoszącą 22,1%, w tym chorobowość POChP w stadium  $\geq$  II według GOLD wynoszącą 10,9%.

### Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznał terapię trójskładnikową: długodziałający agonista receptora  $\beta 2$ -adrenergicznego (LABA – ang. Long Acting  $\beta 2$ -Agonists) + długodziałający cholinolityk (LAMA – ang. Long Acting Muscarinic Antagonists) + wziewne glikokortykosteroidy (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 wybór ten jest niepełny. Obecnie w Polsce refundowane są produkty umożliwiające stosowanie terapii trójlekowej z 3 inhalatorów. Należy również wskazać, iż wytyczne kliniczne zalecają stosowanie leków z grup LAMA, LABA i ICS bez wskazywania konkretnych substancji.

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 bezpośrednio: preparat budezonid (BUD)/ formoterol (FORM) oraz preparat bromek umeklidynium (UMEC)/ wilanterol (VI).

### Opis wnioskowanego świadczenia

W skład Trelegy Ellipta wchodzi 3 substancje lecznicze:

- Furoinian flutykazonu (FF) jest kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym;
- Umeklidynium (UMEC) jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (określanym również jako lek przeciwcholinergiczny).
- Wilanterol (VI) jest wybiórczym, długo działającym agonistą receptora beta2-adrenergicznego (LABA).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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  $\beta 2$ -agonistą (w celu uzyskania skuteczności w kontrolowaniu objawów).

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  $\beta 2$ -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  $\beta 2$ -agonistą lub długodziałającym  $\beta 2$ -

agonistą w skojarzeniu z długodziałającym antagonistą receptorów muskarynowych (w celu kontroli objawów i zapobieganiu zaostrzeń).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badania bezpośrednio porównującego lek Trelegy Elipta z refundowanym komparatorem ICS + LABA + LAMA stosowanym z użyciem dwóch inhalatorów. Ze względu na powyższe wnioskodawca zdecydował się przeprowadzić porównanie pośrednie metodą MTC. Przeprowadzenie porównania było możliwe dla następujących refundowanych terapii trójlekowych stosowanych w dwóch inhalatorach:

- Propionian flutykazonu (FP)/ Salmeterol (SAL) + Tiotropium (TIO)
- FP/SAL + bromek glikopirynium (BGLY);
- dipropionian beklometazonu (BDP)/FORM + TIO;
- BUD/FORM + TIO

oraz dla nierefundowanego leku Trimbrow, który podlegał ocenie Agencji we wrześniu 2018 roku.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych odnaleziono 23 randomizowane badania kliniczne, 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 analizy 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 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.

Do badań włączono od 90 do 6221 pacjentów (dane dla grup spełniających kryteria włączenia do analizy). W większości badań zastosowano zaślepienie pacjentów i personelu, jedynie w badaniu SECURE-1 nie zastosowano zaślepienia. Okres obserwacji w badaniach wahał się od 12 do 52 tygodni.

Populacje w 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. 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.

W ramach oceny skuteczności posłużono się:

- kwestionariuszem 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;
- Skala Transition Dyspnoea Index (TDI) służy do oceny zmiany duszności w czasie, wynik mieszczący się w zakresie -6 - + 6;
- Natężona objętość wydechu 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. Zmiana uważana za istotną klinicznie to  $\geq 100$  ml.

#### *Skuteczność kliniczna*

Metaanaliza sieciowa wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- Zmiany ogólnego SGRQ dla porównań FF/UMEC/VI vs:
  - FP/SAL + TIO;
  - FP/SAL + BGLY;
  - BDP/FORM + TIO;
  - BUD/FORM + TIO;
- Odsetka pacjentów ze spadkiem wyniku ogólnego SGRQ o  $\geq 4$  pkt dla porównań FF/UMEC/VI vs:
  - BDP/FORM + TIO;
  - BUD/FORM + TIO;
- Średniej rocznej częstości zaostrzeń w stopniu  $\geq$  umiarkowanym dla porównania FF/UMEC/VI vs BDP/FORM + TIO;
- Zmiana wyniku ogólnego w ocenie TDI dla porównania FF/UMEC/VI vs FP/SAL + TIO.

Metaanaliza sieciowa wykazała różnicę istotną statystycznie w zakresie:

- Zmiany t-FEV1 dla porównania FF/UMEC/VI vs:
  - FP/SAL + TIO – o 0,08 (95% CI: 0,05; 0,11);
  - FP/SAL + BGLY – o 0,07 (95% CI: 0,03; 0,10);
  - BDP/FORM + TIO – 0,08 (95% CI: 0,04; 0,12);
  - BUD/FORM + TIO – 0,08 (95% CI: 0,05; 0,12);
- U pacjentów przyjmujących wnioskowaną interwencję w porównaniu z BDP/FORM + TIO odnotowano wyższą szansę o 72% uzyskania wzrostu t-FEV1 o  $\geq 100$  ml – iloraz szans wynosił 1,72 (95% CI: 1,27; 2,31) – dla pozostałych komparatorów nie wykonano porównania.

#### *Bezpieczeństwo*

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,
- utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z ChPL Trelegy Elipta 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.

#### *Dodatkowa analiza skuteczności*

Dodatkowo zidentyfikowano badanie 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 istotnych statystycznie 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).

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lek Trelegy Elipta z refundowanym komparatorem ICS + LABA + LAMA stosowanym z użyciem dwóch inhalatorów.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 Elipta 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  $\geq 100$ ml względem wartości wyjściowych w badaniu IMPACT).
- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odczytu wyników.
- Populacja w badaniach włączonych do porównania pośredniego, dotyczących terapii trójlekowej różniła się pomiędzy sobą. 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 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. Zmianę t-FEV1 w badaniach leku Trelegy Ellipta oceniono po 24 i 52 tyg. odpowiednio w badaniach FULFUL 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.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca w ramach przedłożonych analiz nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

W celu oceny 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  $\beta$ 2-agonistą (ICS + LABA) wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (35-letnim) z perspektywy płatnika oraz wspólnej. Dodatkowo na prośbę Agencji, w ramach analizy wrażliwości, przygotowano również analizę minimalizacji kosztów (CMA) uwzględniającą komparatory trójskładnikowe.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne wyodrębniając następujące kategorie:

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

Zgodnie z wynikami analizy CUA przedłożonej przez wnioskodawcę stosowanie produktu leczniczego Trelegy Ellipta, z perspektywy płatnika, 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.

Zgodnie z wynikami analizy CUA przedłożonej przez wnioskodawcę stosowanie produktu leczniczego Trelegy Ellipta, z perspektywy wspólnej, wiąże się z lepszą skutecznością i wyższymi kosztami w porównaniu ze wszystkimi refundowanymi terapiami włączonymi do analizy. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (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.

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

[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy CMA przedłożonej przez wnioskodawcę stosowanie produktu leczniczego Trelegy Ellipta wiąże się z [redacted] 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 [redacted] dla porównania analizowanego produktu leczniczego z leczeniem BDP/FORM+TIO do [redacted] dla porównania z FP/SAL+ BGLY.



### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Natomiast wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę użyteczności kosztów (CUA). 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 za podstawową analizę ekonomiczną należy uznać tą przeprowadzoną techniką minimalizacji kosztów.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak jest danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku. W analizie ekonomicznej dane dotyczące skuteczności oparto na wynikach analizy klinicznej 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), co może nie odzwierciedlać rzeczywistej skuteczności ocenianego leku.
- 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 analizie 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 rozszerzenie od maja 2018 roku programu leki 75+;
- W zakresie szacowania kosztów komparatorów uwzględniono stosowanie 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 wyłącznie do populacji wnioskowanej.
- Koszty leczenia zaostreń 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.

### Obliczenia własne Agencji

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

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W omawianym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trelegy Eliipta, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od najtańszego schematu trójlekowego wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej, zaś z perspektywy płatnika [redacted]

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej. W analizie przyjęto 3 letni horyzont czasowy. Wnioskodawca założył, że liczba pacjentów, u których produkt leczniczy Trelegy Eliipta może być zastosowany w kolejnych latach wynosić będzie:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

W ramach analizy uwzględniono koszty leku wnioskowanego i technologii alternatywnych.

Zgodnie z przyjętymi założeniami wnioskodawca oszacował, że finansowanie leku Trelegy Ellipta spowoduje:

[Redacted]

### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet jest sposób szacowania populacji docelowej oraz liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym. 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.

Na niepewność przedstawionych wyników wpływają następujące aspekty:

- Oszacowanie populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym opiera się między innymi na danych z publikacji naukowych i opinii eksperta klinicznego. Ponadto wnioskodawca przyjął szereg założeń upraszczających oszacowania [Redacted]. Wartości oszacowań liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym są jednak zbliżone w obu AWB – Trelegy Ellipta oraz Trimbrow. Należy również mieć na uwadze, że wyniki analizy CMA przeprowadzonej przez wnioskodawcę wykazują, [Redacted]. 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 [Redacted].
- Jako potencjalnego komparatora nie uwzględniono także trójskładnikowego produktu leczniczego Trimbrow (ICS/LABA/LAMA). Produkt leczniczy Trimbrow nie jest obecnie refundowany, niemniej zasadnym byłoby przedstawienie wariantu analizy wrażliwości, w którym lek ten znajduje się na liście refundacyjnej. Nieuwzględnienie tej technologii wskazuje ponadto na niespójność z pozostałymi analizami wnioskodawcy, w których produkt leczniczy Trimbrow 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.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Agencja przeprowadziła 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 Ellipta.

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.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca w ramach przedłożonych analiz nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

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, poniżej przedstawiono kluczowe informacje zawarte w wytycznych:

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018;
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) 2014;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011, 2016, 2018.

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.

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. 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 FEV<sub>1</sub>.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania leku Trelegy Elipta w analizowanym wskazaniu:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2018;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2018;
- College voor Zorgverzekeraars (CVZ) 2018;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2018;
- National Health Service (NHS) 2017;
- National Health Service (NHS) 2018;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) 2017;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018.

Wszystkie rekomendacje były 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 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 Elipta pod warunkiem, że jego cena nie będzie znacząco wyższa niż cena terapii dwuskładnikowej LAMA/LABA.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Trelegy Elipta jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA: Dania, Finlandia, Holandia, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania. W tym w 1 kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Węgry. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu dzielenia ryzyka.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 29.06.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2905.2018.1.KG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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  $\beta$ 2-agonistą, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2018 z dnia 29 października 2018 roku w sprawie oceny leku Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2018 z dnia 29 października 2018 roku w sprawie oceny leku Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
2. Raport nr OT.4330.10.2018. 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  $\beta$ 2-agonistą. Analiza weryfikacyjna