



Rekomendacja nr 136/2022

z dnia 30 grudnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Trixeo Aerosphere

(formoterol/glikopironium/budezonid)

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora β 2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora β 2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Trixeo Aerosphere (formoterol/glikopironium/budezonid) w ww. wskazaniu

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy umożliwienia stosowania połączenia budezonidu/formoterolu/glikopironium w 1 inhalatorze (BUD/FOR/GLI) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub skojarzeniem LABA i LAMA. Aktualnie pacjenci chorzy na POChP stosują połączenia leków z różnych grup terapeutycznych w jednym lub wielu inhalatorach, m.in.: budezonidu, formoterolu i glikopironium (BUD, FOR i GLI); budezonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO); beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BEK, FOR i GLI).

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu pośrednim BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI, przez wspólny komparator. Założono, że schematy BUD/FOR i BEK/FOR są równorzędne poprzez fakt przynależności leków do tej samej klasy.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można zauważyć, że skuteczność i bezpieczeństwo schematu budezonidu, formoterolu i glikopironium (BUD/FOR/GLI) oraz beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BEK/FOR/GLI) są zbliżone. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy terapiami. Dla profilu bezpieczeństwa wskazano,

że kandydoza jamy ustnej oraz nadciśnienie tętnicze występowały rzadziej w grupie ocenianej technologii vs komparator, ale nie we wszystkich parametrach uzyskano różnice IS.

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie ocenianej technologii z pozostałymi komparatorami, tj. połączenie budesonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO) oraz budesonidu, formoterolu i glikopirynium (BUD, FOR i GLI) osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach; stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu.

szczególnie z perspektywy wspólnej względem

Należy mieć na uwadze, że przyjęty w analizie ekonomicznej horyzont czasowy obejmuje krótki okres (1 rok), a leczenie pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) jest długotrwałe.

Uzyskanie wydatków płatnika publicznego jest niepewne. Na tę niepewność wpływają przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, zastępowalności terapii oraz przyszłych udziałów produktu leczniczego w rozpatrywanym rynku leków. Dostępne dane NFZ wskazują na zwiększającą się w kolejnych latach liczebność pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), więc można spodziewać się całkowitego wzrostu wydatków.

U pacjentów, u których wystąpią kolejne zaostrzenia w trakcie terapii LABA+LAMA, wytyczne GOLD 2023 wskazują na zastosowanie terapii LABA+LAMA+ICS. Korzystna odpowiedź po podaniu wziewnych glikokortykosteroidów (ICS) może zostać zaobserwowana przy ilości eozynofili w krwi ≥ 100 komórek/ μl , przy czym większa odpowiedź na leczenie jest bardziej prawdopodobna przy wyższym poziomie eozynofili w krwi.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, jak i również ograniczenia przeprowadzonych analiz, objęcie refundacją ocenianej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Trixeo Aerosphere (Formoteroli fumaras dihydricus + Glycopyrronium + Budesonidum), Aeroszol inhalacyjny, zawiesina, 5 mcg + 7,2 mcg + 160 mcg, 1 poj. 120 dawek, kod GTIN: 05000456071505, cena zbytu netto: .

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w istniejącej grupie limitowej „199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi”.

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego (duszność wysiłkowa i kaszel) oraz trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, czego przyczyną są nieprawidłowości dróg oddechowych i/lub płuc spowodowane narażeniem na szkodliwe pyły lub gazy, przede wszystkim (do 80% przypadków) na dym tytoniowy. Inne istotne czynniki ryzyka POChP to narażenie na dymy, pyły i gazy w miejscu pracy oraz

na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń w następstwie spalania biomasy. Rzadkim (< 1%) czynnikiem ryzyka jest genetycznie uwarunkowany niedobór α 1-antytrypsyny. W POChP uszkodzenie płuc jest wynikiem przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, miąższu płuc i naczyń płucnych, proteolizy (w efekcie zachwiania równowagi między aktywnością proteaz i antyproteaz) i stresu oksydacyjnego.

Niezależnie od stosowanego leczenia rokowanie może poprawić przede wszystkim zaprzestanie palenia tytoniu, dzięki zwolnieniu tempa utraty FEV1. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: duże nasilenie duszności (w skali mMRC), zmniejszona wydolność wysiłkowa (w teście 6-minutowego marszu), mały wskaźnik masy ciała (BMI), częste zaostrzenia oraz obecność powikłań, zwłaszcza serca płucnego.

Zaostrzenia POChP zwiększają ryzyko zgonu. U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP ryzyko zgonu w ciągu 5 lat wynosi ~50% (u chorych z hiperkapnią - ~50% w ciągu 2 lat). Główne przyczyny zgonu to choroby układu krążenia, rak płuca i niewydolność oddechowa.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano skojarzenia:

- BUD, FOR, GLI (budezonid, formoterol, glikopironium),
- BUD, FOR, TIO (budezonid, formoterol, tiotropium),
- BEK, FOR, GLI (beklometazon, formoterol, glikopironium).

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Ponadto komparator może stanowić schemat ICS, LABA i LAMA w jednym inhalatorze, czyli produkt leczniczy Trelegy Ellipta (Fluticasoni furoas/Umeclidinium/Vilanterolum).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Trixeo Aerosphere zawiera 3 substancje czynne:

- budezonid – glikokortykosteroid, który po podaniu wziewnym wykazuje działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych;
- glikopironium - długo działający antagonistą receptorów muskarynowych (lek przeciwcholinergiczny), który rozszerza oskrzela;
- formoterol - długo działający agonista receptorów β 2-adrenergicznych, który powoduje szybkie i długotrwałe rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Trixeo Aerosphere jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora β 2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora β 2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo Trixeo Aerosphere (budezonid/formoterol/glikopironium) (BUD/FOR/GLI) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora β_2 (ICS i LABA) lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora β_2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (LABA i LAMA).

Komparatory stanowią dowolne połączenia: budezonidu, formoterolu i glikopironium (BUD, FOR i GLI), budezonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO) oraz beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BEK, FOR i GLI).

Do przeglądu systematycznego włączono podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badania III fazy z randomizacją:

- ETHOS – dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BUD/FOR/GLI (320/18/9,6 μg) w postaci inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (MDI) w porównaniu z terapiami BUD/FOR/GLI (160/18/9,6 μg); BUD/FOR (320/9,6 μg) oraz GLI/FOR (18/9,6 μg) w populacji dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego ($\text{CAT} \geq 10$) leczonych ≥ 2 wziewnymi lekami podtrzymującymi. Liczba pacjentów: 8 588 [BUD/FOR/GLI (320/18/9,6 μg): 2 157; BUD/FOR/GLI (160/18/9,6 μg): 2 137; BUD/FOR: 2 151; GLI/FOR: 2 143]. Okres obserwacji: 52 tyg.
- KRONOS – dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BUD/FOR/GLI (320/18/9,6 μg) w porównaniu z terapiami BUD/FOR (320/9,6 μg); BUD/FOR (320/9,6 μg w postaci MDI); BUD/FOR (400/12 μg w postaci inhalatora proszkowego (DPI)) oraz GLI/FOR (18/9,6 μg) w populacji dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego ($\text{CAT} \geq 10$) pomimo leczenia ≥ 2 wziewnymi lekami podtrzymującymi. Liczba pacjentów: 1 902 [BUD/FOR/GLI (320/18/9,6 μg): 640; BUD/FOR (320/9,6 μg): 316; BUD/FOR (400/12 μg): 319; GLI/FOR: 627]. Okres obserwacji: 24 tyg.
- TRILOGY – dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BEK/FOR/GLI: (100/12,5/6 μg) w porównaniu z terapią BEK/FOR (100/6 μg) w populacji dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego ($\text{CAT} \geq 10$) stosujących różne wziewne leki. Liczba pacjentów: 1 368 [BEK/FOR/GLI: 687; BEK/FOR: 681]. Okres obserwacji: 52 tyg.

Na tej podstawie przeprowadzono porównanie pośrednie BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI, zakładając równość BUD/FOR i BEK/FOR (które stanowią wspólny komparator), jako leków z tej samej klasy.

W analizie uwzględniono 5 opracowań wtórnych (Bourdin 2021, Ferguson 2020, Ismaila 2022, Lee 2021, Rogliani 2022) będących głównie metaanalizami sieciowymi, w których porównywano skuteczność i profil bezpieczeństwa BUD/FOR/GLI oraz innych trójlekowych terapii złożonych i skojarzonych składających się z ICS, LABA i LAMA (w tym BEK/FOR GLI oraz BUD/FOR+TIO) w leczeniu POChP.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W badaniach ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie. W przypadku oceny „zaślepienie oceny efektów” oraz „selektywne raportowanie” w badaniu ETHOS, ryzyko błędu systematycznego jest nieznanne. Ryzyko błędu w domenie „inne czynniki” jest nieznanne w przypadku wszystkich ocenianych badań.

W skali Jadad badania randomizowane ETHOS, KRONOS i TRILOGY otrzymały maksymalną liczbę punktów i tym samym charakteryzowały się wysoką jakością (5/5 punktów).

Ocenę wiarygodności opracowań wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2. Przeglądy systematyczne charakteryzują się krytycznie niską jakością (Bourdin 2021, Ferguson 2020, Ismaila 2022), niską jakością (Rogliani 2022), natomiast 1 opracowanie – umiarkowaną jakością (Lee 2021).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi (PK) w badaniach są:

- ETHOS - roczna częstość (średnia liczba na pacjenta na rok) umiarkowanych (wymagających leczenia systemowego glukokortykoidami i/lub antybiotykami przez ≥ 3 dni) lub ciężkich (zakończonych hospitalizacją lub zgonem) zaostrzeń POChP;
- KRONOS:
 - pole pod krzywą FEV₁ od 0 do 4 godz. (FEV₁AUC0-4) w ciągu 24 tyg. (BUD/FOR/GLI MDI vs BUD/FOR MDI lub DPI);
 - zmiana porannej wartości „trough” FEV₁ przed podaniem dawki leku względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg. (BUD/FOR/GLI vs GLI/FOR i BUD/FOR MDI vs BUD/FOR DPI);
- TRILOGY:
 - zmiana względem wartości początkowej FEV₁ przed podaniem leku (rano) w 26 tyg.;
 - zmiana względem wartości początkowej FEV₁ 2 h po podaniu leku w 26 tyg.;
 - wynik TDI¹ w 26 tyg.

Skuteczność

BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI (ETHOS, KRONOS, TRILOGY) (porównanie pośrednie)

Porównanie przeprowadzono dla okresu 24 tyg. (badania ETHOS i KRONOS), 26 tyg. (TRILOGY) oraz 52 tyg. (ETHOS i TRILOGY).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami stosującymi BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie:

- rocznej częstości (średnia liczba na pacjenta na rok) umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP;
- czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;
- odsetka pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu 52 tyg.;
- wzrostu (poprawy) względem wartości początkowych porannej wartości FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg.;
- wzrostu (poprawy) względem wartości początkowych wartości FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg.;
- redukcji średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg.;
- odsetka dni bez użycia leków doraźnych względem wartości początkowych po 52 tyg.;

¹ kwestionariusz oceniający zmianę stopnia nasilenia duszności (ang. *Transition Dyspnea Index*)

- redukcji (poprawy) wyniku kwestionariusza SGRQ² względem wartości początkowych w 52 tyg.;
- odsetka chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku kwestionariusza SGRQ o ≥ 4 punkty (istotna klinicznie zmiana) zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg.;
- wzrostu (poprawy) wyniku kwestionariusza TDI w ciągu 24/26 tyg. oraz w 52 tyg.;
- odsetka chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI o ≥ 1 zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg.;
- redukcji (poprawy) wyniku kwestionariusza E-RS³ względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg., jak również w ciągu 52 tyg..

Bezpieczeństwo

BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI (porównanie pośrednie)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia, w tym: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, ang. *Treatment Related Adverse Events*), poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. *Serious Adverse Events*), poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz prowadzących do zgonu.

Wyniki nie wskazują jednoznacznie na częstość występowania kandydozy jamy ustnej oraz nadciśnienia tętniczego. Wartości odpowiednio OR i RD wskazują na rzadsze występowanie tych zdarzeń w grupie BUD/FOR/GLI w porównaniu do grupy BEK/FOR/GLI, jednakże dla parametrów odpowiednio RD oraz OR nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI (KRONOS i TRIVERSYTI) (porównanie pośrednie)

Przeprowadzono dodatkowe porównanie pośrednie BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI przez wspólny komparator BUD/FOR w inhalatorze DPI. Badanie obejmuje wyłącznie populację azjatycką.

Populacja z badania KRONOS to dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, natomiast w przypadku badania TRIVERSYTI to dorośli chorzy z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego. Okres obserwacji w badaniach KRONOS i TRIVERSYTI wynosił 24 tyg.

Wyniki wskazują na porównywalną skuteczność terapii (brak różnic istotnych statystycznie).

Dodatkowe informacje dotyczące zgonów w badaniach ETHOS i KRONOS

W badaniu ETHOS odnotowano 151 zgonów (1,8%), z czego 1,3% wystąpiło podczas leczenia, a 0,5% po leczeniu. Według oceny badacza większość zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia, które zakończyły się zgonem, uznano za niezwiązane z lekiem (ogółem 109 ze 115 zdarzeń niepożądanych [94,8%]).

W badaniu KRONOS 10 z 12 zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem zostało uznane przez badacza za niezwiązane z lekiem. Dwa pozostałe zgony (grupa leczona BUD/FOR/GLI) zostały przypisane paleniu papierosów i posocznicy.

² kwestionariusz oceniający jakość życia u chorych z POChP (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*)

³ kwestionariusz dotyczący oceny objawów oddechowych (ang. *EXACT [EXAcacerbations of Chronic pulmonary disease Tool]-Respiratory Symptoms*)

ChPL Trixeo Aerosphere

W badaniu KRONOS częstość występowania potwierdzonych zdarzeń zapalenia płuc zgłaszanych do 24. tygodnia wyniosła 1,9% (12 pacjentów) w grupie stosującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere (n=639). Nie odnotowano zakończonych zgonem przypadków zapalenia płuc.

W badaniu ETHOS częstość występowania potwierdzonego zapalenia płuc wyniosła 4,2% (90 pacjentów) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere (n=2144). Pięć przypadków zapalenia płuc zakończyło się zgonem (2 w grupie otrzymującej FOR/GLI/BUD w inhalatorze MDI 5/7,2/80, 3 w grupie otrzymującej FOR/GLI w inhalatorze MDI i żadnego w grupie otrzymującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z komparatorami (połączenie budezonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO) oraz budezonidu, formoterolu i glikopironium (BUD, FOR i GLI) w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach). Z uwagi na nieodnalezienie badań umożliwiających porównanie stosowania BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach, ocena wpływu formy podania leku w kontekście jakości życia pacjentów oraz wykazanie przewagi terapii trójskładnikowej BUD/FOR/GLI w jednym inhalatorze nad terapią trójskładnikową w 2 lub 3 inhalatorach nie było możliwe.

Ponadto wyniki dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana. W badaniach pacjenci z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego stanowili 89,4%, 91,5% i 77,3% uczestników. Pozostali chorzy mieli łagodną lub bardzo ciężką postać POChP.

Dodatkowo wcześniej zastosowane leczenie obejmowało różne schematy, nie tylko wziewne glikokortykosteroidy (ICS) i długodziałających B₂-agonistów (LABA) oraz LABA i LAMA (długodziałający cholinolityk), ale także terapię trójlekową ICS, LAMA i LABA.

Powyższe przekłada się na wiarygodność wnioskowania.

Propozycje instrumentów 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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 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.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA) w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Budezonid z formoterolem i glikopironium (BUD/FOR/GLI) porównano ze stosowaniem dowolnego połączenia:

- budezonidu, formoterolu i glikopironium (BUD, FOR i GLI);
- budezonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO);
- beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BEK, FOR i GLI).

W analizie uwzględniono koszty nabycia leku Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) oraz koszty nabycia przyjętych refundowanych komparatorów.

Wyniki CMA

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy w perspektywie NFZ stosowanie Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) w miejsce [REDACTED]

W perspektywie wspólnej stosowanie Trixeo Aerosphere [REDACTED]

Wyniki CCA

Współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) z perspektywy NFZ wynosiły [REDACTED], a różnice pomiędzy CUR [REDACTED].

Współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) z perspektywy wspólnej wynosiły [REDACTED], a różnice pomiędzy CUR [REDACTED].

Wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN) przy której inkrementalna wartość kosztów różniących wynosi zero [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [REDACTED]

- [REDACTED]

Ograniczenia

Wnioskodawca w analizie nie uwzględnił jako komparatora produktu leczniczego Trelegy Ellipta (flutykazonu furoinian/umeclidynium/wilanterol), który zawiera skojarzenie ICS, LABA i LAMA w jednym inhalatorze.

Ponadto interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które to również przekładają się na oszacowania analizy ekonomicznej.

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 2022 r. poz. 2555 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 opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.



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, w analizie 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Trixeo Aerosphere wiązać się będzie ze:

- [redacted] wydatków płatnika publicznego w perspektywie NFZ o ok.:
 - [redacted] w I roku,
 - [redacted] w II roku,
- [redacted] wydatków w perspektywie wspólnej o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku.

Koszty Triexo Aerosphere z perspektywy NFZ wyniosą ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku refundacji, a z perspektywy wspólnej ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku refundacji.

W wariantcie maksymalnym objęcie refundacją produktu leczniczego Triexo Aerosphere wiązać się będzie ze:

- [redacted] wydatków płatnika publicznego w perspektywie NFZ o ok.:
 - [redacted] w I roku,
 - [redacted] w II roku,
- [redacted] wydatków w perspektywie wspólnej o ok.:
 - [redacted] w I roku,
 - [redacted] w II roku.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Niepewności analizy wpływu na budżet związane są z przyjętymi założeniami o [redacted] oszacowaniami prognozowanych udziałów Triexo Aerosphere oraz założeń dotyczących liczebności populacji pacjentów, która stosowałaby wnioskowany lek. Zastępowalność terapii (tańszych droższymi lub droższych tańszymi) oraz wielkość populacji docelowej w fazie plateau (dwuletni horyzont czasowy wskazuje na podwojenie populacji) będą determinować wpływ na budżet płatnika.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do 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.

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

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2023);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018);

- American Thoracic Society (ATS 2020).

Zgodnie z wytycznymi GOLD 2023 terapia farmakologiczna w POChP ma na celu zmniejszenie objawów, zmniejszenie ryzyka i ciężkości zaostrzeń, poprawę stanu zdrowia i tolerancji wysiłku, a w niektórych przypadkach poprawę przeżycia chorych.

Wytyczne GOLD 2023 zwracają uwagę na potrzebę ponownej oceny pacjentów po wdrożeniu terapii pod kątem osiągnięcia celów leczenia i identyfikacji wszelkich barier utrudniających skuteczne leczenie. Algorytm kontynuacji leczenia farmakologicznego może zostać zastosowany u wszystkich pacjentów, którzy przyjmują leczenie podtrzymujące, niezależnie od grupy GOLD przydzielonej podczas rozpoczęcia leczenia, przy czym należy ocenić, czy konieczne jest ukierunkowanie leczenia na duszność/ograniczenie aktywności, czy też zapobieganie kolejnym zaostrzeniom. Zalecenia dotyczące zaostrzeń należy zastosować również u pacjentów, którzy wymagają zmiany leczenia zarówno w przypadku duszności, jak i zaostrzeń.

Wytyczne GOLD 2023 nie popierają stosowania skojarzenia LABA+ICS w POChP. Jeśli istnieje wskazanie do stosowania ICS, wykazano przewagę skojarzenia LABA+LAMA+ICS nad LABA+ICS. Skojarzenie LABA+LAMA+ICS może być podawane w postaci pojedynczego lub wielu inhalatorów. W trójlekowej terapii skojarzeniem LABA+LAMA+ICS wytyczne wymieniają m.in. skojarzenie budezonid/formoterol/glikopironium do zastosowania w jednym inhalatorze z odmierzoną dawką.

U pacjentów, u których wystąpią kolejne zaostrzenia w trakcie terapii LABA+LAMA wytyczne GOLD 2023 sugerują przejście na LABA+LAMA+ICS. Korzystna odpowiedź po podaniu ICS może być obserwowana przy liczbie eozynofili w krwi ≥ 100 komórek/ μl , przy czym większa odpowiedź jest bardziej prawdopodobna przy wyższych poziomach eozynofili w krwi. Jeśli u pacjentów z POChP bez cech astmy, leczonych z jakiegokolwiek powodu skojarzeniem LABA+ICS, wystąpią kolejne zaostrzenia należy zmienić leczenie na LABA+LAMA+ICS (przy zwiększeniu objawów – należy rozważyć przejście na LABA+LAMA).

Wytyczne NICE 2018 zalecają zmianę leczenia LABA+ICS na LAMA+LABA+ICS u pacjentów, u których pomimo stosowanego leczenia, codzienne objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia, wystąpiło ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji) lub wystąpiły dwa umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku. W przypadku pacjentów, którzy leczeni są LAMA+LABA należy rozważyć LAMA+LABA+ICS, jeżeli wystąpiło ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji) lub dwa umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku. Natomiast, jeżeli u pacjentów przyjmujących LAMA+LABA objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia należy rozważyć LAMA+LABA+ICS trwające 3 miesiące. Po okresie 3 miesięcy w przypadku odnotowanej poprawy należy kontynuować leczenie LAMA+LABA+ICS, a w przypadku braku poprawy powrócić do stosowania LAMA + LABA.


Wytyczne ATS 2020 sugerują potrójną terapię z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów (ICS)/LABA/LAMA zamiast terapii podwójnej z LABA/LAMA u pacjentów z jednym lub więcej zaostrzeniami w ostatnim roku w wywiadzie, które wymagały przyjęcia antybiotyków lub doustnych steroidów albo hospitalizacji. Z kolei u pacjentów z POChP, którzy otrzymują potrójną terapię ICS/LABA/LAMA, autorzy wytycznych sugerują odstawienie ICS, jeśli nie odnotowano zaostrzeń w ciągu ostatniego roku.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (SMC 2021, CADTH 2021, PBAC 2021, HAS 2021, ZIN 2021), 3 z nich były rekomendacjami pozytywnymi warunkowymi (CADTH 2021, PBAC 2021, ZIN 2021) oraz 1 rekomendację negatywną (HAS 2021).

W rekomendacjach pozytywnie warunkowych (CADTH 2021, PBAC 2021, ZIN 2021) wskazuje się, aby koszt BUD/FOR/GLI nie był wyższy niż najtańsze terapie określone w rekomendacjach, m.in.: potrójna terapia o stałej dawce ICS/LAMA/LABA; kombinacja składników potrójnej terapii; podwójna terapia skojarzona Bevespi (glikopironium/ formoterol) w połączeniu z budezonidem.

HAS 2021 wydał pozytywną opinię dla leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z ciężką POChP, którzy nie są odpowiednio leczeni połączeniem ICS i LABA lub połączeniem LABA i LAMA oraz negatywną opinię w leczeniu podtrzymującym chorych z umiarkowaną POChP.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Trixeo Aerosphere (formoterol/glikopironium/budezonid) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1911.2022.7.ELA), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Trixeo Aerosphere (Formoteroli fumaras dihydricus + Glycopyrronium + Budesonidum) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora $\beta 2$ lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora $\beta 2$ z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego; 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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 133/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Trixeo Aerosphere (formoterol/glikopironium/budezonid) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora $\beta 2$ lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora $\beta 2$ z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Trixeo Aerosphere (formoterol/glikopironium/budezonid) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora $\beta 2$ lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora $\beta 2$ z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego
2. Raport nr OT.4230.9.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Trixeo Aerosphere (formoterol/glikopironium/budezonid) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS + LABA lub skojarzeniem LABA+LAMA. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 15 grudnia 2022 r.