



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Trimbow
(beklometazon/ formoterol/ glikopironium)
we wskazaniu:**

leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych
z umiarkowaną lub ciężką
przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.12.2018

Data ukończenia: 20 września 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 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
BDP	Beklometazon
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
CAT	Skala nasilenia objawów klinicznych (ang. Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERS	European Respiratory Society
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FEV1	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. Forced Expiratory Volume in 1 second)
FEV1 AUC0-3h	Pole pod krzywą dla FEV1 w czasie 0 – 3 godzin
FF	Formoterol fumaranu
FLF	Flutykazon
FVC	Pojemność życiowa mierzona w czasie największego wydechu (ang. Forced Vital Capacity)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (ang. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
GP	Glikopironium
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IC	Pojemność wdechowa (ang. Inspiratory Capacity)
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	Indakaterol
ITT	Populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)
IS	Istotność statystyczna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LABA	Długodziałające leki β 2-agonistyczne (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 (and. Mean Difference)
MHRA	Brytyjska agencja ds. regulacji leków (ang. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency)
mMRC	Zmodyfikowana skala oceny duszności (ang. Modified Medical Research Council)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Iloraz szans (ang. Odds Ratio)
PDE4-inh	Inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (ang. phosphodiesterase 4 inh bitors)
PKB	Produkt krajowy brutto
pMDI	Inhalator ciśnieniowy dozujący (ang. pressurised Metered Dose Inhaler)
PO	Poziom odpłatności
POCHP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
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)
SAMA	Krótkodziałające cholinolityki (ang. Short-Acting Muscarinic Antagonist)
SD	Odchylenie standardowe
SDDPI	Jednodawkowy inhalator suchego proszku (ang. Single Dose Dry Powder Inhaler)
SGRQ	Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych (ang. St. George's Respiratory Questionnaire)
SMC	Scottish Medicines Consortium
through FEV1	Wartość FEV1 mierzona przed podaniem leku
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)
TGA	Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (ang. Therapeutic Goods Administration)
TIO	Tiotropium
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UMC	Uppsala Monitoring Centre

URPL	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..)
VIL	Wilanterol
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
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	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38
4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	49
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	51
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	51
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
6.4.	Komentarz Agencji	57
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	60
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11.	Kluczowe informacje i wnioski	63
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	66
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	67
14.	Źródła.....	68
15.	Załączniki.....	70

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.07.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2102.2018.2.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego + glikopironium), 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, aerozol inhalacyjny, roztwór, kod EAN 8025153008156
- Wnioskowane wskazanie:

[REDACTED]

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:

- [REDACTED]

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDACTED]

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
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Włochy

Wnioskodawca
Chiesi Poland Sp. z o. o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa,
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.07.2018 r., znak PLR.4600.2102.2018.2.PB (data wpływu do AOTMiT 18.07.2018 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:

- Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego + glikopironium), 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, aerozol inhalacyjny, roztwór, kod EAN 8025153008156.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.08.2018 r., znak OT.4330.12.2018.NH.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.08.2018 r. pismem znak L. dz. 259/GK/T/2018 z dnia 28.08.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. ██████████, Warszawa, czerwiec 2018
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. ██████████, Warszawa, czerwiec 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. ██████████, Warszawa, czerwiec 2018
- Analiza wpływu na budżet dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP, ██████████, Warszawa, czerwiec 2018
- Analiza racjonalizacyjna stanowiąca rozdział Analizy wpływu na budżet dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. ██████████, Warszawa, czerwiec 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP, ██████████, Warszawa, czerwiec 2018 (wersja złożona w ramach odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące niespełnienia przez analizy załączone do wniosku wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań).

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

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	Trimbow, aerozol inhalacyjny, roztwór, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, poj. 180 dawek, kod EAN 8025153008156
Kod ATC	R03AL09
Substancja czynna	Beklometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronii bromidum
Wnioskowane wskazanie	
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Trimbow to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka produktu leczniczego Trimbow to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.
Droga podania	wziewna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. extrafine), ze zdolnością do jednoczesnej depozycji wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow są znacznie mniejsze niż cząstki wytwarzane w innych postaciach aerozoli. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach. Beklometazonu dipropionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc. Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwocholinergicznym), o dużym powinowactwie. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwiężającego oskrzela działania acetylocholin na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, tym samym rozszerzając drogi oddechowe.

Do obrotu dopuszczone są również opakowania produktu leczniczego Trimbow zawierające: 1 pojemnik z 60 dawkami, 1 pojemnik z 120 dawkami, 2 pojemniki po 120 dawek oraz 3 pojemniki po 120 dawek.

Źródło: ChPL Trimbow, URPL

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17.07.2017; European Medicines Agency (EMA/H/C/004257)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Trimbow, EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Trimbow nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Jednakże ocenie Agencji podlegały produkty lecznicze zawierające substancje czynne będące składnikami leku Trimbow. Produkt leczniczy Fostex Naxthaler (Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus) proszek do inhalacji, 100 mcg/dawkę + 6 mcg/dawkę, był oceniany we wskazaniu astma. Natomiast produkt leczniczy Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide) proszek do inhalacji 44 mcg był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). W tabeli poniżej przedstawiono Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Opinię Prezesa Agencji dla leku Seebri Breezhaler ze względu na zbliżone wskazanie stanowiące zakres oceny, do wnioskowanego.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące substancji czynnych zawartych w produkcie Trimbow, we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), kod EAN: 5909991000882 we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), z uwagi na brak większych korzyści klinicznych w porównaniu z tiotropium oraz większe koszty dla pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wyniki badań dobrze uzasadniają podobną skuteczność glikopironiowego bromku oraz tiotropium oraz zbliżone ryzyko działań niepożądanych. Jednak decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu omawianego produktu leczniczego została podjęta pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania porejestacyjnego oceniającego wpływ bromku glikopirionium na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych, co wskazuje na konieczność potwierdzenia danych dotyczących ryzyka tych działań niepożądanych. Brak ewidentnej przewagi glikopironiowego bromku nad tiotropium powoduje, że jego koszty zarówno dla płatnika jak i pacjenta powinny być takie same lub niższe od dotychczas dostępnego leku – tiotropium.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 163/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), kod EAN: 5909991000882 we wskazaniu: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na brak znamiennych korzyści klinicznych w porównaniu ze standardowo stosowanym tiotropium. Koszty stosowania produktu są natomiast dla pacjenta znacznie większe.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją**3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	██████████ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	██████████
Grupa limitowa	████████████████████

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	
---	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	„nie dotyczy”

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie rejestracyjne 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 β 2-agonists).

W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (AKL), większość pacjentów w analizowanych grupach (od 60 do 75%) stanowiły osoby leczone uprzednio ICS w skojarzeniu z LABA. Terapię skojarzoną ICS i LAMA stosowało od 1% do 5% pacjentów w badanych grupach a terapię skojarzoną LAMA i LABA od 12% do 26% pacjentów w badanych grupach. Pomimo, iż firma Chiesi Farmaceutici wnioskowała o rejestrację leku w populacji pacjentów, u których nie uzyskano zadowalających efektów pomimo regularnego stosowania zarówno terapii wziewnymi kortykosteroidami i lekami rozszerzającymi oskrzela (LABA, LAMA), jak i samymi lekami rozszerzającymi oskrzela, wskazanie rejestracyjne zostało ograniczone do pacjentów leczonych nieskutecznie terapią skojarzoną ICS i LABA.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

Streszczenie przeprowadzonego w AKL porównania efektywności leku Trimbow i terapii dwulekowej przedstawiono w rozdziale 4.3 AWA. Szczegółowe wyniki można odnaleźć w AKL wnioskodawcy.

W związku z równocześnie prowadzonym przez Agencję procesem oceny produktu leczniczego Trelegy Ellipta (OT.4330.8.2018; terapia trójskładnikowa LABA+LAMA+ICS podawana z jednego inhalatora) poniżej przedstawiono prognozowaną charakterystykę cenową produktu leczniczego Trimbow i Trelegy Ellipta przy założeniu, że oba produkty uzyskają pozytywną decyzję refundacyjną i zostaną włączone do wspólnej, nowej grupy limitowej. Do oszacowań przyjęto ceny preparatów z wniosków refundacyjnych.

Wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Trelegy Ellipta jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dla tego leku i brzmi „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 ramach oszacowań własnych Agencji przyjęto, iż podstawą limitu w grupie limitowej będzie lek Trelegy Ellipta. Warto zaznaczyć, że zgodnie z aktualną praktyką Ministerstwa Zdrowia poziom odpłatności produktu leczniczego Trimbow przy włączeniu go do wspólnej grupy limitowej z produktem leczniczym Trelegy Ellipta

Tabela 6. Koszt refundacji produktów leczniczych Trelegy Ellipta i Trimbow przy założeniu pozytywnych decyzji refundacyjnych dla obu leków i stworzenia wspólnej, nowej grupy limitowej

Nazwa leku	Liczba DDD w opakowaniu	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; DDD – definiowana dawka dobową

Instrument dzielenia ryzyka

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 μ g 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

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

wielkość wskaźnika FEV₁/FVC (lub FEV₁/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 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 7. 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 8. 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 Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) w 2011 roku.

Tabela 9. 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

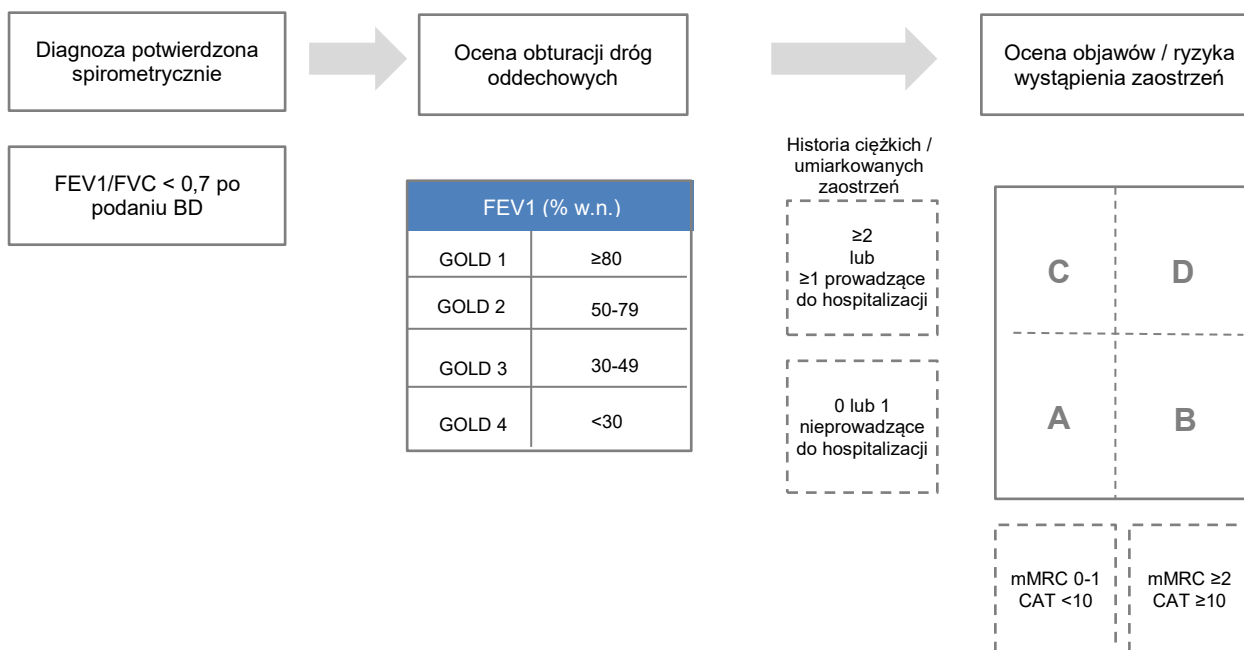
* zawsze obecna obturacja – wartość FEV₁/FVC poniżej dolnej granicy normy (właściwej dla płci i wieku pacjenta)

Klasyfikacją zaawansowania POChP zaproponowana przez GOLD w 2011 r. uwzględniała związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzenia 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 wydechu w pierwszosekundzie (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: częstość 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 tętnicznej 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 zmiennością, 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. Właściwie 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, przeszczepianie płuc, bronchoskopowe zmniejszanie 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 nad Analizą weryfikacyjną dla leku Trimbow nie otrzymano danych od NFZ, które mogłyby posłużyć do oszacowania liczebności populacji wnioskowanej.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 28 lipca 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 (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (english.prescrire.org/en);
- Belgian Health Care Knowledge Centre ([/kce.fgov.be/](http://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 kluczowe informacje zawarte w wytycznych GOLD, PTChP 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.

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 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>GOLD 2018 (Świat)</p> <p>Konflikt interesów: 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>Grupa C</p> <p>LAMA + LABA (preferowane) / LABA + ICS (preferowane)</p> <p>LAMA</p> <p>Dalsze zaostrzenie/(-a)</p> <p>Grupa D</p> <p>Rozważ roflumilast, jeśli FEV₁ < 50% w. n. i pacjent ma przewlekłe zapalenie oskrzeli</p> <p>Rozważ makrolid (u byłych palaczy)</p> <p>LAMA + LABA + ICS (preferowane)</p> <p>LAMA</p> <p>LAMA + LABA (preferowane)</p> <p>LABA + ICS (preferowane)</p> <p>Dalsze zaostrzenie/(-a)</p> <p>Utrzymujące się objawy / dalsze zaostrzenie/(-a)</p> <p>Grupa A</p> <p>Kontynuuj, przerwij lub wypróbuj inną klasę leków rozszerzających oskrzela</p> <p>Lek rozszerzający oskrzela</p> <p>ocena skuteczności</p> <p>Grupa B</p> <p>LAMA + LABA (preferowane)</p> <p>Długo działający lek rozszerzający oskrzela (LABA lub LAMA)</p> <p>Utrzymujące się objawy</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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																				
	<p>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 LAMA. 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 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono inf.</p>	<p>Niniejsze zalecenia stanowią adaptację wytycznych GOLD z 2014 r. do warunków polskich. Przy wyborze leczenia farmakologicznego zaleca się uwzględnienie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby.</p> <p>Leczenie stabilnej postaci POChP</p> <table border="1" data-bbox="336 622 1433 1070"> <thead> <tr> <th data-bbox="336 622 504 685">Kategoria POChP#</th> <th data-bbox="504 622 807 685">I wybór</th> <th data-bbox="807 622 1129 685">II wybór</th> <th data-bbox="1129 622 1433 685">Leczenie alternatywne[^]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="336 685 504 779">A</td> <td data-bbox="504 685 807 779"> Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SAMA ▪ SABA </td> <td data-bbox="807 685 1129 779"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA i SAMA </td> <td data-bbox="1129 685 1433 779"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 779 504 846">B</td> <td data-bbox="504 779 807 846"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA </td> <td data-bbox="807 779 1129 846"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA </td> <td data-bbox="1129 779 1433 846"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 846 504 943">C</td> <td data-bbox="504 846 807 943"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS + LABA ▪ LAMA </td> <td data-bbox="807 846 1129 943"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh ▪ LABA i PDE4-inh </td> <td data-bbox="1129 846 1433 943"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 943 504 1070">D</td> <td data-bbox="504 943 807 1070"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS + LABA i/lub LAMA </td> <td data-bbox="807 943 1129 1070"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS + LABA i LAMA ▪ ICS + LABA i PDE4-inh ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh </td> <td data-bbox="1129 943 1433 1070"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 # 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> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	Kategoria POChP#	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne [^]	A	Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SAMA ▪ SABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA i SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina 	B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 	C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS + LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh ▪ LABA i PDE4-inh 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 	D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS + LABA i/lub LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS + LABA i LAMA ▪ ICS + LABA i PDE4-inh ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina
Kategoria POChP#	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne [^]																		
A	Doraźnie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SAMA ▪ SABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA i SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina 																		
B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 																		
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS + LABA ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh ▪ LABA i PDE4-inh 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 																		
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS + LABA i/lub LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS + LABA i LAMA ▪ ICS + LABA i PDE4-inh ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina 																		
<p>NICE 2010/2016 i NICE 2018 (Wielka Brytania) <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 FEV₁ ≥ 50% w. n.: stosowanie LABA lub LAMA; • jeśli FEV₁ < 50% w. n.: kombinację LABA i ICS w jednym inhalatorze lub stosowanie LAMA. <p>U pacjentów ze stabilną POChP i FEV₁ ≥ 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 FEV₁.</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> <i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów</i></p>																				

Skróty: FEV₁ – natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (parametr mierzony w badaniu spirometrycznym), ICS – glikokortykosteroidy wziewne (*inhaled corticosteroids*), LABA – długo działający β₂-agonista / β₂-mimetyk (ang. *long acting beta agonists*), LAMA – długo działający antagonist receptorów muskarynowych (ang. *long-acting muscarinic antagonist*), PDE4-inh – inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (ang. *phosphodiesterase 4 inhibitors*), POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, SABA – krótko działający β₂-

agonista (ang. *short acting beta agonists*), SAMA – krótko działający antagonist receptorów muskarynowych (ang. *short-acting muscarinic antagonist*), w. n. – wartość należna

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, budesonid, cyklozonid, flutykazon, mometazon (200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole);
 - budesonid (200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach);
 - budesonid, flutykazon (200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach);
 - budesonid, flutykazon (200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach);
- z grupy LAMA:
 - glikopironium, tiotropium, umeklidynium (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/glikopironium, olodaterol/tiotropium, umeklidynium/wilanterol (201.3, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu);
- z grupy ICS/LABA:
 - budesonid/formoterol, propionian flutykazonu/salmeterol (199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach);
 - beklometazon/formoterol, budesonid/formoterol, propionian flutykazonu/salmeterol (199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach);
 - beklometazon/formoterol, budesonid/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 11. 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 (aerazol 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 (aerazol inhalacyjny)	100 µg	1,72 – 2,08	1,80 – 2,18	1,91	ryczałt	0,32 – 0,70
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

Substancja	DDD	UCZ [zł]/DDD	CHB [zł]/DDD	WLF [zł]/DDD	PO	WDS [zł]/DDD
Fluticasonum	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
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
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; WDS – 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 załączniku 6 do AWA (Wykaz produktów leczniczych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu str. 71).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla leku Trimbow wskazał [redacted]. Ponadto ze względu na [redacted].

[redacted]. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru analityków Agencji wg
[redacted]	[redacted]	Komparator stanowią produkty refundowane stosowane w POCzP. Wybór komparatorów jest zgodny z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>[Redacted content]</p>	

Schematy te nie były wskazane jako komparator w innych analizach.

Komentarz Agencji:

Najnowsze wytyczne kliniczne GOLD 2018 u pacjentów z grupy D (≥ 1 zaostrzenie prowadzące do hospitalizacji oraz $mMRC \geq 2$ i $CAT \geq 10$) 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 FEV_1 . 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 Trimbow w przypadku objęcia go refundacją może być alternatywną dla terapii trójlekowej stosowanej z dwóch lub trzech inhalatorów.

W Polsce w zapobieganiu i leczeniu zaburzeń oddechowych w POChP refundowana jest również teofilina (postać doustna o przedłużonym uwalnianiu). Jednakże zgodnie z wytycznymi NICE teofilina powinna być stosowana w przypadku braku poprawy po użyciu krótko- i długo działających leków rozszerzających oskrzela. Tym samym można uznać, iż nie jest to właściwy komparator dla leku Trimbow.

Obecnie ocenie Agencji podlega również produkt leczniczy Trelegy Elipta, umożliwiający stosowanie terapii furoinianem flutykazonu, umeklidynium i wilanterolem (ICS/LAMA/LABA) z jednego inhalatora. Wnioskowane wskazanie dla ww. produktu brzmi: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β_2 -agonistą (zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym). Wnioskodawca w ramach przedłożonych analiz wskazał jako komparator dla leku Trelegy Elipta:

- w pierwszej kolejności wszystkie terapie złożone z ICS, LAMA, LABA, obejmujące preparaty aktualnie finansowane ze środków publicznych, stosowane z nie więcej niż dwóch inhalatorów;
- nierefundowany preparat łączący beklometazon, formoterol i glikopironium w jednym inhalatorze (lek Trimbow);
- jako dodatkowe komparatory refundowane preparaty z grupy ICS/LABA – budesonid/formoterol, jak i z grupy LAMA/LABA – umeklidynium/wilanterol.

Porównanie leku Trelegy Elipta z produktami zawierającymi dwie substancje czynne miało na celu przedstawienie dowodów na utworzenie osobnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego.

Podsumowując: wybór komparatorów dla leku Trimbow [redacted]
[redacted]

Biorąc pod uwagę powyższe analitycy Agencji uznali wybór komparatorów dla produktu leczniczego Trimbow za zasadny. Komparatorami wybranymi przez wnioskodawcę były interwencje, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię. Komparatory były spójne pomiędzy analizami.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu dipropionianu, formoterolu fumaranu dwuwodnego i glikopironium (Trimbow) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych (badania kliniczne) i wtórnych do przeglądu systematycznego oraz kryteria ich wykluczenia.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził selekcję badań pierwotnych dotyczących efektywności praktycznej. Kryteria selekcji względem populacji, interwencji oraz punktów końcowych były spójne z przedstawionymi w tabeli poniżej. Wnioskodawca podczas wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej nie ograniczył kryterium wyboru komparatora (włączano badania z dowolnym komparatorem). Ze względu na typ badania kwalifikowano badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence): prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). Szczegóły przedstawia tabela 4 w APD wnioskodawcy.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych (badania kliniczne) oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja		Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotkach.	
Interwencja	Beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (Trimbow) w dawce zgodnej z ChPL (2 inhalacje 2 razy na dobę).	Lek Trimbow podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	-
Komparatory		Poszczególne substancje wchodzące w skład opcjonalnych schematów terapeutycznych podawane w innych dawkach niż zarejestrowana.	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, oznaczanej jako FEV₁. Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu SGRQ. Zmiany w zakresie podstawowego indeksu duszności (BDI) i indeksu zmian duszności (TDI). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia umiarkowane 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Nie przedstawiono kryterium kwalifikacji badań do analizy bezpieczeństwa, pod względem punktów końcowych. Ze względu na to, iż kryterium wyboru punktów końcowych było spójne dla wszystkich typów badań włączanych do analizy (badania kliniczne, badania efektywności praktycznej, badania wtórne) ograniczenie się wyłącznie do

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>do ciężkich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia sklasyfikowane jako ciężkie. • Odsetek pacjentów, którzy osiągają ≥ 100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych FEV₁. • Odsetek pacjentów, którzy osiągają wynik zsumowany ≥ 1 TDI. • Odsetek pacjentów, którzy osiągają redukcję o ≥ 4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu SGRQ. 		punktów końcowych dotyczących skuteczności uniemożliwia włączenia do AKL badań dotyczących wyłącznie bezpieczeństwa leku Trimbow.
Typ badań	<p>W ramach selekcji badań pierwotnych skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania z grupą kontrolną; • badania randomizowane z grupą kontrolną; • badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa); • analizy post hoc badań włączonych do przeglądu. <p>W ramach selekcji badań wtórnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline/PubMed, Cochrane, Embase); • opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy. 	<p>W ramach selekcji badań pierwotnych skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków; • odpowiedzi/komentarze na badania; • badania pogładowe; • badania retrospektywne; • abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu; • abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne); • analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. <p>W ramach selekcji badań wtórnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania niemające cech przeglądu wtórnego; • opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii); • opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase); • opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy; • odpowiedzi na badania; • abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. 	Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy post-hoc.

TDI – Skala nasilenia duszności (ang. Transition Dyspnea Index), SGRQ – Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych (ang. St. George's Respiratory Questionnaire)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 15.05.2018 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 w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych

dotyczących beklometazonu, fumaranu formoterolu i glikopironium. Ponadto wnioskodawca w procesie wyszukiwania korzystał również z: rejestrów badań klinicznych <http://www.clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>; referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych oraz materiałów własnych. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy.

W ramach wyszukiwania komunikatów dotyczących bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne wnioskodawca przeszukał strony internetowe następujących organizacji: europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), holenderskiej bazy Lareb, brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports) oraz australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA). Wyszukiwanie przeprowadzono 12.05.2018 r.

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, jednakże w ramach przeszukiwania bazy Embase wnioskodawca uwzględnił mniej haseł niż w ramach przeszukiwania bazy Medline i Cochrane Library co budzi zastrzeżenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library, z zastosowaniem haseł dotyczących beklometazonu, fumaranu formoterolu i glikopironium. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 04.09.2018 roku. W wyniku własnego wyszukiwania nie odnaleziono innych badań dotyczących stosowania terapii skojarzonej powyższymi lekami w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej POChP, które spełniałyby kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 randomizowane badania kliniczne, w tym po 2 badania w których komparatorem leku Trimbow (beklometazon/formoterol fumaranu/glikopironium – BDP/FF/GP) była:

- terapia trójlekowa (badanie TRINITY – komparator beklometazon/formoterol fumaranu + tiotropium (BDP/FF + TIO)); badanie TRISTAR – komparator flutykazon/vilanterol + tiotropium (FLF/VIL + TIO));
- terapia dwulekowa (badanie TRILOGY – komparator beklometazon/formoterol fumaranu (BDP/FF); badanie TRIBUTE – komparator indakaterol/glikopironium (IND/GP)).

Ponadto wnioskodawca odnalazł jedno badanie wtórne NICE - Evidence summary ES17.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę dwóch badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, w których komparatorem leku Trimbow była terapia trójlekowa (badanie TRINITY i badanie TRISTAR). Szczegółową charakterystykę powyższych badań oraz opis pozostałych dwóch badań, w których komparatorem była terapia dwulekowa, można odnaleźć w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 3.3 oraz w aneksach 5–9.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
TRINITY (Vestbo 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Chiesi Farmaceutici SpA	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z podwójnie ślepą próbą, równoległe, wieloośrodkowe, międzynarodowe. <u>Typ hipotezy:</u> Superiority vs tiotropium Non-inferiority vs BDP/FF + TIO	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 40 lat lub starsi; • obecni lub byli palacze; • rozpoznanie POChP, przy nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1) po podaniu leków rozszerzających oskrzela (salbutamol 400 µg) wynoszącej poniżej 50%, oraz stosunku FEV1 do natężonej 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik umiarkowanych do ciężkich zaostżeń POChP (dla porównania vs TIO). <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana FEV₁ przed podaniem leczenia względem wartości wyjściowej;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Interwencja:</u> BDP/FF/GP (lek TRIMBOW) Dwie dawki odmierzone 100µg BDP/6µg FF/12,5µg GP dwa razy dziennie z inhalatora pMDI.</p> <p><u>Komparator:</u> 1. BDP/FF + TIO Dwie dawki odmierzone 100µg BDP/6µg FF dwa razy dziennie z inhalatora pMDI, + dawka odmierzona 18µg tiotropium raz dziennie z inhalatora SDDPI.</p> <p>2. Tiotropium Dawka odmierzona 18µg tiotropium raz dziennie z inhalatora SDDPI.</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 52 tygodnie</p>	<p>pojemności życiowej (FVC) wynoszącym mniej niż 0,7;</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej jedno umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy; stosowanie ICS plus LABA (jako leczenie skojarzone lub oddzielne preparaty) lub ICS plus LAMA lub LABA plus LAMA (jako leczenie skojarzone lub oddzielne preparaty) lub LAMA w monoterapii przez co najmniej 2 miesiące przed badaniem przesiewowym – pacjenci otrzymujący potrójną terapię ICS, LABA i LAMA nie kwalifikowali się do badania; pacjenci objawowi – wynik końcowy testu CAT co najmniej 10. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> diagnoza astmy lub alergiczny nieżyt nosa albo atopia w wywiadzie; zaostrzenie POChP w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub podczas fazy wstępnej badania. <p><u>Liczebność populacji (ITT=2690):</u> Grupa badana: BDP/FF/GP: n=1078 Grupa kontrolna: BDP/FF + TIO: n=537 TIO: n=1075</p> <p><u>Przerwanie leczenia:</u> Grupa badana: BDP/FF/GP: n=92 (8,5%) Grupa kontrolna: BDP/FF + TIO: n=42 (7,8%) TIO: n=161 (15,0%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź FEV1 (zmiana FEV1 przed podaniem leczenia ≥ 100 ml w stosunku do wartości wyjściowej); czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego do ciężkiego zaostrzenia POChP, odpowiedź SGRQ (redukcja o ≥ 4 jednostki całkowitego wyniku w stosunku do wartości wyjściowej); zmiana całkowitego wyniku SGRQ względem wartości wyjściowej; zużycie leczenia ratunkowego. <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane.
<p>TRISTAR (badanie niepublikowane, informacje z rejestrów badań klinicznych) <u>Źródło finansowania:</u> Chiesi Farmaceutici SpA</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, otwarte, równoległe, wielośrodkowe, międzynarodowe.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> non-inferiority</p> <p><u>Interwencja:</u> BDP/FF/GP (lek TRIMBOW) Dawka odmierzona: 100µg BDP/6µg FF/12,5µg GP. Całkowita dzienna dawka: 400µg BDP/24µg FF/50µg GP.</p> <p><u>Komparator:</u> FLF/VIL + TIO Całkowita dzienna dawka 100µg FLF/25µg VIL + 18µg TIO</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 26 tygodni</p>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 40 lat z rozpoznaniem POChP co najmniej 12 miesięcy przed wizytą wstępną (zgodnie z dokumentem wytycznych GOLD zaktualizowanym w 2014 r.); obecni lub byli palacze, którzy przestali palić co najmniej 6 miesięcy przed wizytą kontrolną, z historią palenia co najmniej 10 paczko-lat [(liczba papierosów na dzień x liczba lat)/20]; FEV1 po podaniu leków rozszerzających oskrzela $< 50\%$ przewidywanej wartości należnej i FEV1/FVC $< 0,7$; co najmniej jedno umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy; pacjenci poddawani dwulekowej terapii przez co najmniej 2 miesiące przed badaniem przesiewowym przy użyciu wziewnego kortykosteroidu (ICS) i długo działającego antagonisty muskarynowego (LAMA) lub długo 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana całkowitego wyniku SGRQ względem wartości wyjściowej. <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź SGRQ (redukcja o ≥ 4 jednostki całkowitego wyniku w stosunku do wartości wyjściowej); zmiana FEV₁ przed podaniem leczenia względem wartości wyjściowej; odpowiedź FEV1 (zmiana FEV1 przed podaniem leczenia ≥ 100 ml w stosunku do wartości wyjściowej); zmiana FVC przed podaniem leczenia względem wartości wyjściowej; zużycie leczenia ratunkowego. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>działającego β_2-agonisty (LABA) lub terapii skojarzonej LABA/LAMA, lub LAMA w monoterapii;</p> <ul style="list-style-type: none"> objawowi pacjenci podczas badań przesiewowych z punktacją CAT \geq 10. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z aktualną kliniczną diagnozą astmy z potwierdzoną przez lekarza koniecznością wziewnej lub doustnej terapii kortykosteroidami; pacjenci wymagający zastosowania sterydów systemowych, antybiotyków, inhibitorów PDE4 w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. zaostrenie POChP wymagające podania ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub antybiotyków, lub wymagające hospitalizacji w fazie wstępnej badania; pacjenci leczeni nieselektywnymi β-adrenolitykami co najmniej 10 dni przed randomizacją. <p><u>Liczba pacjentów (ITT=1157)</u></p> <p>Grupa badana: BDP/FF/GP: n=578</p> <p>Grupa kontrolna: FF/VIL + TIO: n=579</p> <p><u>Przerwanie leczenia:</u></p> <p>Grupa badana: BDP/FF/GP: n=33 (5,7%)</p> <p>Grupa kontrolna: FF/VIL + TIO: n=30 (5,2%)</p>	

Pozostałe publikacje do badania TRINITY – abstrakty konferencyjne: Scuri 2017a, Scuri 2017b, Vestbo 2016, Scuri 2017c, Scuri 2017d; źródła danych z badania TRISTAR: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001487-35/results>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02467452>.

Skróty: LABA – długo działający agonista beta (ang. long-acting beta agonist), LAMA – długo działający antagonist muskarynowy (ang. long-acting muscarinic antagonist), ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. inhaled corticosteroids), pMDI – inhalator ciśnieniowy dozujący (ang. pressurised metered dose inhaler), SDDPI – jednodawkowy inhalator suchego proszku (ang. single dose dry powder inhaler), SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire, BDP – beklometazon dipropionianu, FF – formoterol fumaranu, GP – glikopironium, TIO – tiotropium, FLF/VIL – flutykazon/wilanterol, ITT – populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat), POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, FEV₁ – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second), FVC – natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity), CAT – Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test, PDE4 –fosfodiesteraza typu 4 (ang. phosphodiesterase 4)

Tabela 15. Komentarz objaśniający do głównych punktów końcowych skuteczności uwzględnionych w AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Komentarz
Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV ₁)	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV ₁) to ilość powietrza, którą można wydmuchać z płuc podczas 1. sekundy nasilonego wydechu. Zależy ona od całkowitej pojemności płuc oraz drożności oskrzeli - im większa jest obturacja (zwiężenie) oskrzeli, tym mniejsza jest FEV ₁ . Wartość FEV ₁ oznaczana jest podczas badania spirometrycznego.
Odsetek pacjentów, którzy osiągają \geq 100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych wartości FEV ₁	
Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu SGRQ	Kwestionariusz SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) pozwala na ocenę wpływu obstrukcyjnych chorób układu oddechowego na zdrowie, codzienne życie oraz samopoczucie pacjentów. Test składa się z 50 pytań pogrupowanych w 2 części: dotyczącej objawów (w czasie ostatnich miesięcy) i dotyczącej aktywności ograniczanej przez duszność. Oceny dokonuje się w skali od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki oznaczają więcej ograniczeń.
Odsetek pacjentów, którzy osiągają redukcję o \geq 4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu SGRQ	

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. W ocenie wnioskodawcy badanie TRINITY cechowało niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego, natomiast badanie TRISTAR cechowało nieznane ryzyko. Wyniki przeprowadzonej oceny wnioskodawcy dla powyższych badań oraz badań, w których komparatorem była terapia dwulekowa, znajdują się w aneksie 10 AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez wnioskodawcę. Wyniki własnej oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach TRINITY i TRISTAR za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	TRINITY	TRISTAR
Metoda randomizacji	Niskie	Nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Wysokie*
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Wysokie*
Niekompletne dane zaadresowane	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie
Inne czynniki	Niskie	Niskie
Ogólna jakość	Niskie	Wysokie*

*ocena różna względem oceny wnioskodawcy

Analitycy Agencji mają odmienne zdanie od wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w obszarze dotyczącym zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów, a także oceny ogólnej jakości badania TRISTAR. Wnioskodawca uznał ryzyko popełnienia błędu w zakresie zaślepienia badaczy i pacjentów za niskie, a w zakresie zaślepienia oceny efektów na nieznane. Należy zaznaczyć, iż badanie TRISTAR przeprowadzono metodą otwartą. Ponadto na stronie rejestru clinicaltrialsregister.eu brak jest informacji o zaślepieniu oceny efektów tym samym wydaje się bardzo prawdopodobne, że punkty końcowe były oceniane przez badaczy a nie niezależną zaślepioną komisję. Tym samym można uznać, że brak zaślepienia badaczy i pacjentów mógł mieć wpływ na wyniki ocenianych punktów końcowych.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Badanie TRISTAR jest badaniem nieopublikowanym, a dane dotyczące jego metodyki, projektu czy charakterystyki wyjściowej pacjentów są niepełne.” (AKL wnioskodawcy s. 43)

Komentarz analityków Agencji: Na stronach rejestrów clinicaltrialsregister.eu i clinicaltrials.gov, z których korzystał wnioskodawca przy ekstrakcji danych z badania TRISTAR, brak jest informacji o szczegółowej metodyce badania i charakterystyce wyjściowej pacjentów (oprócz wieku i płci). Tym samym nie można ocenić spójności charakterystyki wyjściowej pacjentów z wszystkich zakwalifikowanych badań.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Do oceny jakości badań RCT włączonych do AKL wnioskodawcy zastosowano narzędzie oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego stworzone przez Cochrane Collaboration. Głównym ograniczeniem dotyczącym badań, w których komparatorem była terapia trójlekowa jest brak publikacji pełnotekstowej z badania TRISTAR. Jakość badań, w których komparatorem była terapia dwulekowa (TRILOGY, TRIBUTE) została uznana za wysoką, ze względu na wykazane niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego we wszystkich domenach narzędzia Cochrane Collaboration. Powyższe badania były randomizowanymi próbami klinicznymi z podwójnie ślepą próbą, typu superiority (ang. superiority trial).

Ponadto wnioskodawca przeprowadził ocenę spójności wewnętrznej i zewnętrznej zebranych dowodów naukowych. Wnioskodawca wskazał, iż „przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną” (AKL wnioskodawcy s. 22). Analitycy Agencji mają wątpliwości co do powyższego stwierdzenia ze względu na brak możliwości porównania charakterystyki wyjściowej populacji z badania TRISTAR z populacjami pozostałych badań włączonych do AKL. Jednakże

warto zaznaczyć, że główne kryteria włączenia pacjentów do badań, w których komparatorem była terapia trójlekowa były zbliżone.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak badań z preferowanym schematem opcjonalnym, tj. beklometazonem dipropionianu, formoterolem fumaranu dwuwodnego i glikopironium stosowanymi w oddzielnych inhalatorach i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównania z innymi schematami stosowanymi w tym wskazaniu.” (AKL wnioskodawcy s. 42);
- „Zidentyfikowane badania nie do końca odpowiadają kryteriom włączenia pod względem komparatorów – różnią się liczbą substancji czynnych oraz częściowo również rodzajem substancji czynnej (choć w obrębie tej samej klasy leków).” (AKL wnioskodawcy s. 42);
- „Relatywnie mała liczba badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Trimbow, tj. cztery badania kliniczne, w tym jedno nieopublikowane.” (AKL wnioskodawcy s. 42);
- „Nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat skuteczności praktycznej leku Trimbow.” (AKL wnioskodawcy s. 42);
- „Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy w którym nie zidentyfikowano wszystkich prac włączonych do niniejszej analizy, w związku z czym brak jest punktu odniesienia dla wyników uzyskanych w niniejszej analizie.” (AKL wnioskodawcy s. 43);

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W ramach analizy klinicznej wyniki poszczególnych badań zostały zaprezentowane osobno. Wnioskodawca nie przeprowadził ilościowej syntezy wyników, ze względu na to iż w przypadku badań, w których komparatorem były terapie trójlekowe porównywane z lekiem Trimbow schematy różniły się substancjami czynnymi. Takie podejście jest słuszne w ocenie analityków Agencji. Pomimo, iż wytyczne kliniczne odnoszą się do stosowania grup leków (LAMA, LABA, ICS), a nie poszczególnych substancji czynnych należących do tych grup, zastosowane w badaniach terapie trójlekowe mogą różnić się między sobą m.in. bezpieczeństwem, tym samym nie można ich traktować jako tej samej terapii.

Zastrzeżenie analityków Agencji budzi natomiast przedstawienie w ramach AKL wyników dla punktów końcowych niezdefiniowanych w PICO. Do tych punktów należą:

- w ramach badania TRINITY – skorygowana średnia zmiana objętości oddechowej (FVC) przed podaniem leczenia, roczny współczynnik zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich, roczny współczynnik umiarkowanych zaostrzeń, roczny współczynnik ciężkich zaostrzeń, skorygowana zmiana zużycia leczenia ratunkowego (średnia liczba aplikacji na dobę i odsetek dni bez zastosowania leczenia ratunkowego);
- w ramach badania TRISTAR – zmiana wyniku FVC (L) przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej, zmiana wpływu nocnych objawów POChP na jakość snu w stosunku do wartości wyjściowej, zmiana odsetka dni bez leków podawanych na ratunek w stosunku do wartości wyjściowej, zmiana odsetka nocy bez leków podawanych na ratunek w stosunku do wartości wyjściowej, zmiana odsetka dób (dni i nocy) bez leków podawanych na ratunek w stosunku do wartości wyjściowej, wynik testu oceniającego POChP (CAT) w 26. tygodniu, częstość zaostrzeń stopnia umiarkowanego do ciężkiego w ciągu badania.

Ponadto zdaniem analityków Agencji w publikacji z badania TRINITY nie przedstawiono wyniku punktu końcowego dotyczącego średniej zmiany objętości oddechowej (FVC) przed podaniem leczenia, a wynik przedstawiony w AKL dotyczy zmiany pojemności wdechowej (ang. inspiratory capacity, IC). Dodatkowo wśród wyników badania TRISTAR zaprezentowanych w AKL wnioskodawcy dwukrotnie przedstawiono wynik dla punktu końcowego „zmiana odsetka dni bez leków podawanych na ratunek (w stosunku do wartości wyjściowej)” a wyniki różniły się pomiędzy sobą. Zgodnie z danymi ze strony clinicaltrialsregister.eu jedno z przedstawionych w AKL wyników dotyczyły liczby nocy bez leków podawanych na ratunek (w stosunku do wartości wyjściowej). Powyższe błędy skorygowano prezentując wyniki badań w AWA.

Dodatkowo wnioskodawca niewłaściwie przetłumaczył angielskie zwroty serious adverse events i severe adverse events przypisując im odwrotne znaczenie. W definicji ciężkiego zdarzenia niepożądanego, pojęcie „ciężki” (ang. serious) nie jest równoznaczne z „ostrością” (ang. severity). Pojęcie „ostre” stosuje się przy opisywaniu intensywności (dotkliwości) działania, które może być łagodne, umiarkowane i ostre. Natomiast

zgodnie Ustawą z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.) „ciężkim niepożądanym działaniem produktu leczniczego – jest działanie, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub inne działanie produktu leczniczego, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie, lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu”. Powyższe informacje można odnaleźć również na stronie internetowej FDA⁶. Powyższy błąd został skorygowany w ramach AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W poniższych rozdziałach wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Badanie TRINITY (Trimbow vs BDP/FF + TIO)

Ze względu na to, iż w badaniu TRINITY okres leczenia i obserwacji pacjentów wynosił 52 tygodnie wyniki przedstawione poniżej dotyczą najdłuższego okresu co jest zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT. Wyniki dla okresu 26 tygodni można odnaleźć w AKL wnioskodawcy. Wyniki przedstawiano dla analizy intention-to-treat (ITT).

Przeżycie całkowite

W badaniu TRINITY nie oceniano wpływu leczenia na przeżycie pacjentów.

Jakość życia

W badaniu TRINITY zmniejszenie wyniku całkowitego kwestionariusza SGRQ o ≥ 4 punkty w porównaniu do wartości wyjściowej uznano za zmianę istotną klinicznie (Jones 2014).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dotyczącej porównania leku Trimbow z terapią trójskładnikową z dwóch inhalatorów BDP/FF + TIO dla zmiennych dychotomicznych na podstawie badania TRINITY: jakość życia

Punkt końcowy	n/N (%)		Iloraz szans (OR) (95%CI) p-value	Różnica ryzyka (RD) (95%CI) p-value
	Trimbow (BDP/FF/GP)	BDP/FF + TIO		
SGRQ (redukcja o ≥ 4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej)	494/1077 (46%)	254/538 (47%)	0,95 (0,77; 1,17) p=0,61	-1,34 (-6,51; 3,82) p=0,61

BDP – beklometazon dipropionianu, FF – formoterol fumaranu, GP – glikopironium, TIO – tiotropium, SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire

W badaniu TRINITY nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupą leczonych lekiem Trimbow a grupą leczonych terapią BDP/FF + TIO pod względem odsetka pacjentów z redukcją ≥ 4 jednostki całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ w 52. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowej.

Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

Zgodnie z informacjami z raportu oceniającego dla leku Trimbow przygotowanego przez EMA (EMA Assessment report) zmiana wartości FEV1 (zmierzonej przed podaniem leczenia) wynosząca 100 ml względem wartości wyjściowej jest uznana za klinicznie istotną. Za klinicznie istotną może być również uznana zmiana FEV1 o 5-10% względem wartości wyjściowej. Ponadto w raporcie EMA wskazano, iż w przypadku pacjentów z ciężkim i bardzo ciężkim nasileniem choroby, w porównaniu z pacjentami o łagodnym do umiarkowanego nasileniem choroby, różnica pomiędzy grupami na poziomie 80 ml w zakresie zmiany FEV1 przed podaniem leczenia wskazuje na znaczną korzyść z zastosowanej terapii.

⁶ FDA. What is a Serious Adverse Event? Źródło: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm> [dostęp 14.09.2018 r.]

Ponadto w raporcie oceniającym EMA wskazano, że redukcja częstości występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń POChP o 20% jest uznana za różnicę klinicznie istotną.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dotyczącej porównania leku Trimbow z terapią trójskładnikową z dwóch inhalatorów BDP/FF + TIO dla zmiennych dychotomicznych na podstawie badania TRINITY: punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

Punkt końcowy	n/N (%)		Iloraz szans (OR) (95%CI) p-value	Różnica ryzyka (RD) (95%CI) p-value
	Trimbow (BDP/FF/GP)	BDP/FF + TIO		
FEV1 przed podaniem leczenia (≥100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych)	408/1077 (38%)	210/538 (39%)	0,95 (0,77; 1,18) p=0,65	-1,15 (-6,19; 3,89) p=0,65

BDP – beklometazon dipropionianu, FF – formoterol fumaranu, GP – glikopironium, TIO – tiotropium, FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dotyczącej porównania leku Trimbow z terapią trójskładnikową z dwóch inhalatorów BDP/FF + TIO dla zmiennych ciągłych na podstawie badania TRINITY: punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

Punkt końcowy	Trimbow (BDP/FF/GP)		BDP/FF + TIO		Średnia różnica (MD) (95% CI) p-value
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
Skorygowana średnia zmiana wartości FEV1 przed podaniem leczenia	0,08 (0,25)	1077	0,09 (0,30)	538	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,50
Skorygowana średnia zmiana objętości wdechowej (IC) przed podaniem leczenia*	0,07 (0,42)	1077	0,07 (0,41)	538	0,00 (-0,04; 0,04) p=1,00
Roczny współczynnik zaostrzeń - zaostrzenia umiarkowane do ciężkich*	0,46 (0,84)	1077	0,45 (0,77)	538	0,01 (-0,07; 0,09) p=0,81
Roczny współczynnik zaostrzeń - zaostrzenia umiarkowane*	0,37 (0,75)	1077	0,38 (0,71)	538	-0,01 (-0,08; 0,06) p=0,79
Roczny współczynnik zaostrzeń - zaostrzenia ciężkie*	0,07 (0,33)	1077	0,06 (0,24)	538	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,49
Skorygowana zmiana zużycia leczenia ratunkowego – średnia liczba aplikacji na dobę (41.–52. tydzień)*	-0,42 (1,93)	1077	-0,46 (1,95)	538	0,04 (-0,16; 0,24) p=0,70
Skorygowana zmiana zużycia leczenia ratunkowego – odsetek dni bez zastosowania leczenia ratunkowego (41.–52. tydzień)*	12,89 (35,5)	1077	14,13 (35,6)	538	-1,24 (-4,92; 2,44) p=0,51

BDP – beklometazon dipropionianu, FF – formoterol fumaranu, GP – glikopironium, TIO – tiotropium, SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD – średnia różnica (ang. mean difference), IC – pojemność wdechowa (ang. inspiratory capacity), FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)

*punkty końcowe niezdefiniowane w PICO

W badaniu TRINITY nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupą leczonych lekiem Trimbow a grupą leczonych terapią BDP/FF + TIO pod względem odsetka pacjentów osiągających ≥100 ml wzrost FEV1 przed podaniem leczenia w 52. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowej oraz zmiennych ciągłych takich jak: zmiana FEV1 przed podaniem leczenia, zmiana rocznego współczynnika zaostrzeń, zmiana zużycia leczenia ratunkowego.

Badanie TRISTAR (Trimbow vs FLF/VIL + TIO)

Okres obserwacji w badaniu TRISTAR wynosił 26 tygodni. Wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiano dla analizy intention-to-treat (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, uwzględniano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

Przeżycie całkowite

W badaniu TRISTAR nie oceniano wpływu leczenia na przeżycie pacjentów.

Jakość życia

W badaniu TRISTAR zmniejszenie wyniku całkowitego kwestionariusza SGRQ o ≥4 punkty w porównaniu do wartości wyjściowej uznano za zmianę istotną klinicznie (Jones 2014).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dotyczącej porównania leku Trimbow z terapią trójskładnikową z dwóch inhalatorów FLF/VIL + TIO dla zmiennych dychotomicznych na podstawie badania TRISTAR: jakość życia

Punkt końcowy	n/N (%)		Iloraz szans (OR) (95%CI) p-value	Różnica ryzyka (RD) (95%CI) p-value
	Trimbow (BDP/FF/GP)	FLF/VIL + TIO		
SGRQ (redukcja o ≥ 4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej)	295/577 (51,1%)	307/579 (53,0%)	0,93 (0,74; 1,17) p=0,52	-1,90 (-7,65; 3,86) p=0,52

BDP – beklometazon dipropionianu, FF – formoterol fumaranu, GP – glikopironium, FLF/VIL – flutykazon / wilanterol, TIO – tiotropium, SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dotyczącej porównania leku Trimbow z terapią trójskładnikową z dwóch inhalatorów FLF/VIL + TIO dla zmiennych ciągłych na podstawie badania TRISTAR: jakość życia

Punkt końcowy	Trimbow (BDP/FF/GP)		FLF/VIL + TIO		Średnia różnica (MD) (95% CI) p-value
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej	-6,77 (13,62)	553	-7,82 (13,62)	553	1,05 (-0,56; 2,66) p=0,20
Wynik testu oceniającego nasilenie objawów klinicznych POCChP (CAT) w 26. tygodniu*	19 (6,7)	559	18,4 (6,7)	560	0,60 (-0,19; 1,39) p=0,13

BDP – beklometazon dipropionianu, FF – formoterol fumaranu, GP – glikopironium, FLF/VIL – flutykazon / wilanterol, TIO – tiotropium, SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD – średnia różnica (ang. mean difference), SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire, b.d. – brak danych

*punkty końcowe niezdefiniowane w PICO

W badaniu TRISTAR nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupą leczonych lekiem Trimbow a grupą leczonych terapią FLF/VIL + TIO w zakresie punktów końcowych związanych z jakością życia..

Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

Zgodnie z informacjami z raportu oceniającego dla leku Trimbow przygotowanego przez EMA zmiana wartości FEV₁ przed podaniem leczenia o 100 ml lub o 5-10% względem wartości wyjściowej jest uznana za klinicznie istotną. Ponadto redukcja częstości występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń POCChP o 20% jest uznana za różnicę klinicznie istotną.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności dotyczącej porównania leku Trimbow z terapią trójskładnikową z dwóch inhalatorów FLF/VIL + TIO dla zmiennych dychotomicznych na podstawie badania TRISTAR: punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

Punkt końcowy	n/N (%)		Iloraz szans (OR) (95%CI) p-value	Różnica ryzyka (RD) (95%CI) p-value
	Trimbow (BDP/FF/GP)	FLF/VIL + TIO		
FEV ₁ przed podaniem leczenia (≥ 100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych)	211/577 (36,6%)	248/579 (42,8%)	0,77 (0,61; 0,97) p=0,03	-6,26 (-11,89; -0,63) p=0,03

BDP – beklometazon dipropionianu, FF – formoterol fumaranu, GP – glikopironium, FLF/VIL – flutykazon / wilanterol, TIO – tiotropium, FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności dotyczącej porównania leku Trimbow z terapią trójskładnikową z dwóch inhalatorów FLF/VIL + TIO dla zmiennych ciągłych na podstawie badania TRISTAR: punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

Punkt końcowy	Trimbow (BDP/FF/GP)		FLF/VIL + TIO		Średnia różnica (MD) (95% CI) p-value
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku FEV ₁ przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej	0,06 (0,25)	553	0,11 (0,25)	548	-0,05 (-0,08; -0,02) p<0,01
Zmiana wyniku FVC przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej*	0,03 (0,465)	553	0,096 (0,425)	548	-0,07 (-0,12; -0,01) p=0,01
Zmiana wpływu nocnych objawów POCChP na jakość snu w stosunku do wartości wyjściowej (7-stopniowa skala Likerta)*	-0,200 (0,793)	573	-0,224 (0,754)	573	0,02 (-0,07; 0,11) p=0,60

Punkt końcowy	Trimbow (BDP/FF/GP)		FLF/VIL + TIO		Średnia różnica (MD) (95% CI) p-value
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
Zmiana odsetka dni bez leków podawanych na ratunek (w stosunku do wartości wyjściowej)*	12,94 (31,51)	575	13,94 (30,13)	573	-1,00 (-4,55; 2,55) p=0,58
Zmiana odsetka nocy bez leków podawanych na ratunek (w stosunku do wartości wyjściowej)*	13,45 (28,50)	573	13,00 (30,61)	573	0,45 (-2,97; 3,87) p=0,80
Zmiana odsetka dób (dni i nocy) bez leków podawanych na ratunek (w stosunku do wartości wyjściowej)*	14,53 (30,51)	571	14,78 (29,67)	567	-0,25 (-3,75; 3,25) p=0,89
Częstość zaostrzeń stopnia umiarkowanego do ciężkiego w ciągu badania (liczba/rok)*	0,516 (b.d.)	577	0,474 (b.d.)	579	b.d.

BDP – beklometazon dipropionianu, FF – formoterol fumaranu, GP – glikopironium, FLF/VI – flutykazon / wilanterol, TIO – tiotropium, SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD – średnia różnica (ang. mean difference), FVC – natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity), FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
*punkty końcowe niezdefiniowane w PICO

W badaniu TRISTAR odnotowano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow w porównaniu do komparatora w zakresie:

- odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV1 przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu (OR=0,77; 95%CI: 0,61; 0,97; p=0,03),
- zmiany wyniku FEV1 przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu (MD=-0,05; 95%CI: -0,08; -0,02; p=0<0,01);
- zmiany wyniku FVC przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu (MD=-0,07; 95%CI: -0,12; -0,01; p=0,01).

Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie TRINITY (Trimbow vs BDP/FF + TIO)

W badaniu TRINITY ogólny profil bezpieczeństwa leku Trimbow oraz terapii BDP/FF + TIO był zbliżony. Jedynie w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow w porównaniu z komparatorem (OR=0,45; 95%CI: 0,26; 0,78; p<0,01; RD=-2,71; 95%CI: -4,76; -0,65; p<0,01). Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem rzadziej w grupie leku Trimbow w porównaniu z grupą komparatora odnotowywano suchość w jamie ustnej (OR=0,25; 95%CI: 0,08; 0,72; p=0,01; RD=-1,40; 95%CI: -2,61; -0,18; p=0,02). Pod względem pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (skurcze mięśni, dysfonia, kandydoza jamy ustnej) nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami (AKL wnioskodawcy, Tab. 17).

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczącej porównania leku Trimbow z terapią trójskładnikową z dwóch inhalatorów BDP/FF + TIO na podstawie badania TRINITY

Zdarzenie niepożądane	n/N (%)		Iloraz szans (OR) (95%CI) p-value	Różnica ryzyka (RD) (95%CI) p-value
	Trimbow (BDP/FF/GP)	BDP/FF + TIO		
Zdarzenia niepożądane ogółem	594/1077 (55,2%)	309/537 (57,5%)	0,91 (0,74; 1,12) p=0,36	-2,39 (-7,52; 2,74) p=0,36
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	25/1077 (2,3%)	27/537 (5,0%)	0,45 (0,26; 0,78) p<0,01	-2,71 (-4,76; -0,65) p<0,01
Ciężkie zdarzenia niepożądane	140/1077 (13,0%)	68/537 (12,7%)	1,03 (0,76; 1,41) p=0,85	0,34 (-3,12; 3,79) p=0,85
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0/1077 (0,0%)	0/537 (0,0%)	n.d.	0,00 (-0,29; 0,29) p=1,00
Poważne zdarzenia niepożądane	91/1077 (8,4%)	34/537 (6,3%)	1,37 (0,91; 2,05) p=0,13	2,12 (-0,53; 4,76) p=0,12

Zdarzenie niepożądane	n/N (%)		Iloraz szans (OR) (95%CI) p-value	Różnica ryzyka (RD) (95%CI) p-value
	Trimbow (BDP/FF/GP)	BDP/FF + TIO		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	33/1077 (3,1%)	15/537 (2,8%)	1,10 (0,59; 2,04) p=0,76	0,27 (-1,46; 2,00) p=0,76
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	20/1077 (1,9%)	8/537 (1,5%)	1,25 (0,55; 2,86) p=0,60	0,37 (-0,94; 1,67) p=0,58
POChP	351/1077 (32,6%)	167/537 (31,1%)	1,07 (0,86; 1,34) p=0,55	1,49 (-3,32; 6,30) p=0,55
Zapalenie nosogardzieli	57/1077 (5,3%)	20/537 (3,7%)	1,44 (0,86; 2,43) p=0,17	1,57 (-0,52; 3,65) p=0,14
Ból głowy	43/1077 (4,0%)	18/537 (3,4%)	1,20 (0,68; 2,10) p=0,53	0,64 (-1,28; 2,56) p=0,51
Duszności	23/1077 (2,1%)	8/537 (1,5%)	1,44 (0,64; 3,25) p=0,38	0,65 (-0,69; 1,99) p=0,34
Zapalenie płuc	28/1077 (2,6%)	12/537 (2,2%)	1,17 (0,59; 2,32) p=0,66	0,37 (-1,21; 1,94) p=0,65
Choroba niedokrwienna serca	22/1077 (2,0%)	9/537 (1,7%)	1,22 (0,56; 2,68) p=0,61	0,37 (-1,01; 1,74) p=0,60
Dławica piersiowa	10/1077 (0,9%)	5/537 (0,9%)	1,00 (0,34; 2,93) p=1,00	0,00 (-1,00; 0,99) p=1,00
Niedokrwienie mięśnia sercowego	6/1077 (0,6%)	3/537 (0,6%)	1,00 (0,25; 4,00) p=1,00	0,00 (-0,77; 0,77) p=1,00
Choroba wieńcowa	3/1077 (0,3%)	1/537 (0,2%)	1,50 (0,16; 14,43) p=0,73	0,09 (-0,39; 0,57) p=0,71
Zawał mięśnia sercowego	4/1077 (0,4%)	0/537 (0,0%)	4,51 (0,24; 83,86) p=0,31	0,37 (-0,09; 0,83) p=0,12
Kaszel	18/1077 (1,7%)	9/537 (1,7%)	1,00 (0,44; 2,23) p=1,00	0,00 (-1,33; 1,32) p=1,00
Wirusowa infekcja dróg oddechowych	15/1077 (1,4%)	13/537 (2,4%)	0,57 (0,27; 1,21) p=0,14	-1,03 (-2,50; 0,45) p=0,17

Badanie TRISTAR (Trimbow vs FLF/VIL + TIO)

Informacje o bezpieczeństwie z badania TRISTAR zaprezentowane w AKL wnioskodawcy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczącej porównania leku Trimbow z terapią trójskładnikową z dwóch inhalatorów FLF/VIL + TIO na podstawie badania TRISTAR

Zdarzenie niepożądane	n/N (%)		Iloraz szans (OR) (95%CI) p-value	Różnica ryzyka (RD) (95%CI) p-value
	Trimbow (BDP/FF/GP)	FLF/VIL + TIO		
Zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia inne niż ciężkie	241/578 (41,7%)	230/579 (39,7%)	1,09 (0,86; 1,37) p=0,50	1,97 (-3,69; 7,63) p=0,50
Ciężkie zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia	39/577 (6,8%)	56/579 (9,7%)	0,68 (0,44; 1,04) p=0,07	-2,91 (-6,07; 0,25) p=0,07
Zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia prowadzące do zgonu	3/577 (0,5%)	5/579 (0,9%)	0,60 (0,14; 2,52) p=0,49	-0,34 (-1,30; 0,61) p=0,48

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.

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

Informacje na podstawie ChPL Trimbow:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych na podstawie ChPL Trimbow (zgłaszanych często $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: kandydoza jamy ustnej, ból głowy, dysfonia. Ponadto do częstych działań niepożądanych co najmniej jednego z poszczególnych składników leku Trimbow, ale nieobserwowanych jako działania niepożądane podczas prób klinicznych produktu leczniczego Trimbow należą: zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, zakażenie dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.

Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania Trimbow wymienionych w ChPL tego leku odnotowano następujące komunikaty:

- *Nie stosować w stanach ostrych* – produkt leczniczy Trimbow nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia POChP (tzn. w terapii ratunkowej).
- *Nadwrażliwość* – po podaniu produktu leczniczego Trimbow zgłaszano natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub połykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Trimbow i rozpocząć leczenie alternatywne.
- *Paradoksalny skurcz oskrzeli* – paradoksalny skurcz oskrzeli może objawiać się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Taki stan należy niezwłocznie leczyć za pomocą szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela (lek doraźny).
- *Wpływ na układ krążenia* – należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trimbow u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią [przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca], idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężką chorobą serca (zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwienną serca, zastoinową niewydolnością serca), okluzyjnymi chorobami naczyniowymi (zwłaszcza miażdżycą tętnic), nadciśnieniem tętniczym i tętniakami. Należy ponadto zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trimbow u pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonny i nieleczoną hipokaliemią.
- *Zapalenie płuc u pacjentów z POChP* – u pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.
- *Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów* – działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas wziewnego przyjmowania każdego z kortykosteroidów, szczególnie przepisywanych w dużych dawkach do stosowania przez długi okres. Dawka dobowo produktu leczniczego Trimbow odpowiada średniej dawce kortykosteroidu podawanego wziewnie; ponadto wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego przyjmowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, objawy odpowiadające zespołowi Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra i – rzadziej – szereg działań związanych z psychiką lub zachowaniem, w tym nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja.
- *Hipokaliemia* – leczenie agonistą receptorów beta-2 może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Może się to przyczynić do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu krążenia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką postacią POChP, ponieważ działanie to może się nasilać pod wpływem niedotlenienia.
- *Hiperglikemia* – wdychanie formoterolu może powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy we krwi zgodnie z ustalonymi wytycznymi.
- *Zapobieganie zakażeniom jamy ustnej i gardła* – w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia drożdżycy jamy ustnej i gardła, pacjentom należy zalecić wypłukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połknięcia, lub umycie zębów szczoteczką po inhalacji zalecanej dawki.

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 236 zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia preparatem Trimbow. Najczęstsze zdarzenia dotyczyły zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (84 zgłoszenia); zaburzeń żołądkowo-jelitowych (53 zgłoszenia); zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania (50 zgłoszeń) oraz zaburzeń układu nerwowego (45 zgłoszeń).

Baza ADRR

Analitycy Agencji dokonali również wyszukiwania zgłoszeń dot. podejrzewanych działań niepożądanych w bazie ADRR. Odnaleziono informację o 189 zgłoszeniach. Najczęstsze zgłoszenia dotyczyły zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia (66 zgłoszeń); zaburzeń układu nerwowego (39 zgłoszeń); zaburzeń żołądkowo-jelitowych (41 zgłoszeń) oraz zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania (35 zgłoszeń).

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie efektywności klinicznej stosowania leku Trimbow w

W wyniku wyszukiwania do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 4 randomizowane badania kliniczne, w tym 2 badania, w których komparatorem leku Trimbow (BDP/FF/GP) była terapia trójlekowa (badanie TRINITY – komparator BDP/FF + TIO i badanie TRISTAR – FLF/VIL + TIO) oraz 2 badania, w których komparatorem była terapia dwulekowa (badanie TRILOGY – komparator BDP/FF i badanie TRIBUTE – komparator IND/GP). Wszystkie badania, oprócz badania TRISTAR, przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Jakość wszystkich badań, oprócz badania TRISTAR, można uznać za wysoką biorąc pod uwagę wykazanie niskiego ryzyka popełnienia błędu systematycznego we wszystkich domenach narzędzia Cochrane Collaboration. Jedynie badanie TRISTAR cechuje się wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy oraz brak informacji o zaślepieniu oceny efektów.

Porównanie leku Trimbow z terapią trójlekową

Wyniki badań TRINITY i TRISTAR wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii lekiem Trimbow i terapii trójlekowych BDP/FF + TIO oraz FLF/VIL + TIO stosowanych z dwóch inhalatorów.

W badaniu TRINITY nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupą leczonych lekiem Trimbow a grupą leczonych terapią BDP/FF + TIO pod względem: odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV1 przed podaniem leczenia w 52. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowych, odsetka pacjentów z redukcją ≥ 4 jednostki wyniku kwestionariusza SGRQ w 52. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowej oraz ocenianych zmiennych ciągłych (m.in. współczynnika zaostrzeń choroby).

W badaniu TRISTAR odnotowano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow w porównaniu do grupy leczonych FLF/VIL + TIO w zakresie: odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV1 przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych po 26. tygodniach terapii oraz zmiany FEV1, a także zmiany FVC przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej po 26. tygodniach terapii. W zakresie oceny jakości życia, nasilenia objawów oraz częstości zaostrzeń choroby nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Profil bezpieczeństwa leku Trimbow oraz terapii trójlekowych BDP/FF + TIO i FLF/VIL + TIO był zbliżony. Jedynie pod względem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w tym suchości w jamie ustnej związanej z leczeniem) wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow w porównaniu z BDP/FF + TIO.

Zdaniem analityków Agencji na podstawie wyników badania TRISTAR trudno wnioskować o przewadze FLF/VIL + TIO nad lekiem Trimbow. Uzyskane różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami zostały wykazane dla drugorzędowych punktów końcowych (punktem pierwszorzędowym była zmiana wartości SGRQ w 26. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowych). Wyniki badania TRISTAR nie zostały jeszcze opublikowane, tym samym brak jest szerszej dyskusji autorów badania o uzyskanych wynikach. Brak publikacji pełnotekstowej skutkuje również tym, iż wyniki z powyższego badania nie zostały poddane ocenie recenzenta. Nie odnaleziono również publikacji, w których eksperci kliniczni wypowiedzieliby się o istotności klinicznej wyników badania TRISTAR. Warto również zwrócić uwagę, że poszczególne monokomponenty leków ocenianych w badaniu TRISTAR są dostępne i stosowane w praktyce klinicznej od dawna. Jednocześnie wytyczne kliniczne nie wskazują na wyższość żadnej substancji czynnej, lecz odnoszą się globalnie do grup tych leków. Tym samym wydaje się bardzo prawdopodobne, że leki w ramach grup LAMA, LABA, ICS mają podobną skuteczność (przy podobnej dawce leku). Biorąc pod uwagę powyższe argumenty przewaga terapii trójlekowej FLF/VIL + TIO nad Trimbow wydaje się obarczona dużą niepewnością.

Porównanie leku Trimbow z terapią dwulekową

Analiza danych z badania TRILOGY, w którym porównano lek Trimbow z BDP/FF (LABA/ICS) oraz z badania TRIBUTE, w którym porównano lek Trimbow z IND/GB (LABA/LAMA), wskazuje na przewagę terapii technologią wnioskowaną nad refundowaną terapią dwulekową.

W badaniu TRILOGY odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących Trimbow w porównaniu z grupą leczonych BDP/FF m.in. pod względem:

- odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV₁ przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowych w 52. tygodniu terapii (OR=2,00; 95%CI: 1,58; 2,53; RD=14,46; 95%CI: 9,65; 19,28);
- redukcji o ≥ 4 jednostki wyniku kwestionariusza SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej w 52. tygodniu terapii (OR=1,36; 95%CI: 1,09; 1,69; RD=7,35; 95%CI: 2,18; 12,52);
- skorygowanego rocznego współczynnika zaostrzeń umiarkowanych do ciężkich w 52. tygodniu terapii (0,41 vs 0,53; p<0,05).

Natomiast w badaniu TRIBUTE odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących Trimbow w porównaniu z grupą leczonych IND/GB m.in. pod względem odsetka pacjentów osiągających redukcję umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POCbP w 52. tygodniu analizy (OR=0,56; 95%CI: 0,43; 0,74; RD=-8,01; 95%CI: -11,74;-4,27). Jednakże w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią FEV₁ przed podaniem leczenia oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią SGRQ nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

W zakresie większości raportowanych w badaniach TRILOGY i TRIBUTE zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Jednakże w badaniu TRILOGY istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow w porównaniu z BDP/FF, odnotowano w przypadku częstości występowania kandydozy jamy ustnej (zarówno ogółem, jak i sklasyfikowanej jako związana z leczeniem). Natomiast w badaniu TRIBUTE odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących Trimbow w porównaniu z IND/GB w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły takie zdarzenia niepożądane takie jak: ostry zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków czy kaszel.

Do ograniczeń badań włączonych do AKL należy brak publikacji pełnotekstowej z badania TRISTAR. Na stronach rejestrów clinicaltrialsregister.eu i clinicaltrials.gov, z których korzystał wnioskodawca przy ekstrakcji danych z badania TRISTAR, brak jest informacji o charakterystyce wyjściowej pacjentów. Tym samym nie można ocenić spójności charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania TRISTAR z charakterystyką pacjentów, którzy wzięli udział w pozostałych włączonych do AKL badaniach. Ponadto ze względu na to, iż badanie TRISTAR było przeprowadzone metodą otwartą oraz ze względu na brak informacji o zaślepieniu oceny efektów, jakość badania została oceniona jako niska.

Wyniki badania wtórnego

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł jedno badanie wtórne spełniające kryteria włączenia – NICE - Evidence summary ES17. Autorzy przeglądu NICE zidentyfikowali

i opisali 3 RCT dla leku Trimbow: TRILOGY, TRINITY i TRIBUTE (3 z 4 badań włączonych do AKL wnioskodawcy; ze względu na brak publikacji nie odnaleziono i nie włączono badania TRISTAR, w którym komparatorem Trimbow była terapia FLF/VIL + TIO). Badania przeprowadzono w populacji chorych na POChP z ostrym lub bardzo ostrym ograniczeniem przepływu powietrza, objawami choroby pomimo stosowania leczenia i zaostreniami w wywiadzie. W opinii autorów powyższego przeglądu wyniki włączonych badań wskazują na niewielką, statystycznie istotną poprawę w zakresie: czynności płuc, odsetka umiarkowanych do ciężkich zaostżeń POChP i jakości życia związanej ze zdrowiem w grupie leczonych Trimbow w porównaniu do leczonych terapią dwuskładnikową podawaną z jednego inhalatora (BDP/FF lub IND/GB) lub leczonych samym tiotropium. Odnotowane poprawy wyników mogą mieć ograniczone znaczenie kliniczne. W publikacji wskazano, iż terapia Trimbow wykazała podobną skuteczność w zakresie wszystkich punktów końcowych w porównaniu do terapii BDP/FF + TIO. Profil działań niepożądanych Trimbow jest dobrze znany, ponieważ substancje czynne zawarte w leku były stosowane przez wiele lat, w monoterapii jak również w skojarzeniu. W zakwalifikowanych badaniach nie odnotowano żadnych dowodów wskazujących na to, że bezpieczeństwo Trimbow jest gorsze niż bezpieczeństwo któregośkolwiek z komparatorów z 3 badań. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: kandydoza jamy ustnej, skurcze mięśni i suchość w jamie ustnej. Dowody przedstawione w publikacji NICE- Evidence summary ES17 są zbieżne z przedstawionymi w AKL wnioskodawcy. Zdaniem autorów przeglądu NICE Trimbow może być alternatywą dla niektórych osób z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP, którzy odnieśli korzyść z terapii trójlekowej podawanej z więcej niż 1 inhalatora i którzy

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

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Trimbow

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy Trimbow porównano z

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 45-dniowy horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Ze względu na długość horyzontu czasowego, nieprzekraczającą roku, nie przeprowadzono dyskontowania.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu przygotowanego w programie Microsoft Office Excel. W modelu uwzględniono tylko jeden stan - choroby w stanie umiarkowanym lub ciężkim, dla którego przyjęto jedną wartość użyteczności.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Założono brak różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy interwencją a komparatorami.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawca uwzględnił następujące koszty:

- wnioskowanego leku (przyjęto, że Trimbow będzie refundowany

technologii opcjonalnych,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Użyteczności stanów zdrowia

Wartość użyteczności stanu zdrowia przyjęto na podstawie badania Boros 2012 przeprowadzonego w populacji polskiej z użyciem kwestionariusza EQ-5D. W badanej populacji 84,5% pacjentów miało zdiagnozowaną POChP o nasileniu umiarkowanym lub gorszym od umiarkowanego. Ponieważ w publikacji Boros 2012 wyniki kwestionariusza EQ-5D przedstawione są wyłącznie w formie odpowiedzi na pytania, wartości użyteczności wnioskodawca oszacował samodzielnie wykorzystując publikację Golicki 2010 (wyniki parametryzacji EQ-5D dla populacji Polski). Wartość użyteczności stanu zdrowia wykorzystaną w obliczeniach oszacowano na 0,828.

W związku z tym, że w publikacji Boros 2012 zamieszczono wyniki jedynie dla najczęściej podawanych wzorów odpowiedzi, brak jest odpowiedzi, które udzielało mniej niż 1,2% uczestników badania (razem 12,5% ogółu populacji biorącej udział w badaniu). Dla powyższego odsetka pacjentów, wnioskodawca w analizie przyjął średnie wartości użyteczności dla pozostałych badanych (w analizie wrażliwości testowano scenariusze gdzie dla brakujących wyników przyjmowano maksymalną i minimalną wartość użyteczności oszacowaną wśród pacjentów, dla których przedstawiono wzory odpowiedzi).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Trimbow	Komparator	Trimbow	Komparator
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████		██████	
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████		██████	

Z perspektywy płatnika publicznego 45-dniowa terapia produktem leczniczym Trimbow we wnioskowanym wskazaniu jest ██████ od obecnie refundowanej ██████, stosowanej przez ten sam okres, o ok. ██████ w wariantcie uwzględniającym RSS oraz o ok. ██████ w wariantcie bez RSS. Z perspektywy wspólnej terapia lekiem Trimbow jest ██████ od terapii komparatorem o ok. ██████ w wariantcie z RSS, natomiast ██████ o ok. ██████ przy braku uwzględnienia RSS.

Według analityków Agencji podstawowym scenariuszem analizy ekonomicznej powinien być wariant, w którym komparator stanowi ██████

████████████████████ Z danych wnioskodawcy wynika, iż udział w rynku terapii trójlekowej podawanej z 3 inhalatorów, ██████ i dlatego należy uznać, iż również ta terapia stanowi obecną praktykę kliniczną.

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – wariant podstawowy wg analityków Agencji

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Trimbow	Komparator	Trimbow	Komparator
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████		██████	
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████		██████	

W przypadku uwzględnienia w koszcie komparatora również ██████ koszt 45-dniowej terapii Trimbow jest z perspektywy płatnika publicznego ██████ od terapii komparatorem o ok. ██████ w wariantcie z RSS oraz o ok. ██████ w wariantcie bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej koszt terapii Trimbow jest ██████ od terapii komparatorem o ok. ██████ w wariantcie uwzględniającym RSS oraz ██████ o ok. ██████ bez RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

W scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy cena progowa wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i jest o [redacted] od zaproponowanej ceny wnioskowanej, która wynosi [redacted]. Z perspektywy wspólnej cena progowa nieuwzględniająca RSS wyniosła [redacted] i również była [redacted] o [redacted] od ceny wnioskowanej, natomiast cena progowa uwzględniająca RSS wyniosła [redacted] i była [redacted] od zaproponowanej ceny wnioskowanej.

W przypadku scenariusza, który powinien być wariantem podstawowym w opinii analityków Agencji, cena progowa z perspektywy płatnika publicznego wynosi [redacted] i jest o [redacted] od zaproponowanej ceny wnioskowanej. Z perspektywy wspólnej cena progowa bez RSS wyniosła [redacted] i również była [redacted] od ceny wnioskowanej, natomiast cena progowa uwzględniająca RSS była [redacted] od ceny wnioskowanej i wyniosła [redacted].

Tabela 28. Analiza podstawowa – cena progowa

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Wariant analizy podstawowej wg wnioskodawcy				
Cena progowa [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant analizy podstawowej wg analityków Agencji				
Cena progowa [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W związku z wynikami AKL, które nie dowodzą wyższości leku Trimbow nad refundowanymi terapiami trójlekowymi stosowanymi w dwóch inhalatorach, które stanowiły komparator w randomizowanych badaniach klinicznych, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania preparatu Trimbow nie jest wyższy od [redacted] produktami leczniczymi o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (najniższym koszcie stosowania) wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i jest [redacted] od zaproponowanej ceny wnioskowanej która wynosi [redacted]. Z perspektywy wspólnej cena zbytu netto, przy której koszt stosowania preparatu Trimbow nie jest wyższy od kosztu [redacted] produktami leczniczymi o najniższym koszcie stosowania nieuwzględniająca RSS wyniosła [redacted] i również była [redacted] od ceny wnioskowanej, natomiast cena uwzględniająca RSS wyniosła [redacted] zł i była [redacted] od zaproponowanej ceny przez wnioskodawcę. Oszacowane ceny zbytu netto są [redacted] od przedstawionych powyżej cen progowych, gdyż koszt terapii produktami leczniczymi o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów jest [redacted] od kosztu komparatora przyjętego w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy [redacted] oraz kosztu komparatora w wariantcie podstawowym wg analityków Agencji ([redacted]). Tym samym cena zbytu netto leku Trimbow, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku nie będzie wyższy od kosztu komparatora jest [redacted] w wariantcie analizy zgodnym z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Tabela 29. Cena zbytu netto zgodna z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Cena zbytu netto Trimbow zgodna z art. 13 ust. 3 [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych modelu (łącznie 8 wariantów analizy). W poniżej tabeli przedstawiono wyniki 5 wariantów wraz z ich wpływem na wydatki inkrementalne. Pogrubioną czcionką zaznaczono scenariusze mające największy wpływ

na uzyskiwane wyniki. Pozostałe warianty nieujęte w tabeli poniżej to wariant uznany przez analityków Agencji za podstawowy opisany w rozdziale 5.2.1, [REDACTED]

[REDACTED] opisany w rozdziale 5.2.2 oraz [REDACTED]

[REDACTED] którego wyniki opisano na końcu rozdziału.

Tabela 30. Jednokierunkowa analiza wrażliwości - koszty inkrementalne

Wariant	Perspektywa NFZ Bez RSS/ z RSS	Perspektywa wspólna Bez RSS/ z RSS
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z perspektywy NFZ w wariacie bez RSS i z RSS:

Z perspektywy wspólnej w wariacie bez RSS i z RSS:

W wariacie analizy wrażliwości, w którym komparatorem leku Trimbow była [REDACTED] wykazano, że lek Trimbow jest terapią [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego w wariacie z RSS oraz bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej lek Trimbow jest terapią [REDACTED] w wariacie bez RSS oraz terapią [REDACTED] w wariacie z RSS. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z terapią [REDACTED]

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Trimbow	Komparator	Trimbow	Komparator
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [zł]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Cena przy której koszt stosowania Trimbow będzie równy kosztowi stosowania komparatora [zł]	[REDACTED]		[REDACTED]	

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Trimbow	Komparator	Trimbow	Komparator
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	
Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania Trimbow będzie równy kosztowi stosowania komparatora [zł]	■		■	

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Jako technikę analityczną wybrano CMA, ze względu na brak udowodnionych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy wnioskowaną technologią i przyjętym komparatorem w analizie klinicznej wnioskodawcy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT wyniki oszacowano dla perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) z uwagi na współpłacenie świadczeniobiorców.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny piśmiennictwa. Przedstawił badania, których wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i komparatorów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 45-dniowy horyzont czasowy ze względu na wielkość wnioskowanego do refundacji opakowania Trimbow. W przypadku CMA, zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, oszacowano jedynie koszty.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT dla horyzontu czasowego poniżej 1 roku nie dyskontuje się kosztów i efektów (w tym przypadku horyzont czasowy wynosi 45 dni).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca, jako technikę analityczną, wybrał minimalizację kosztów. Zakładając brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a komparatorem, wybraną przez wnioskodawcę technikę analityczną należy uznać się za uzasadnioną.

Horyzont czasowy dla CMA (45 dni) przyjęty został ze względu na wielkość wnioskowanego do refundacji opakowania Trimbow (180 dawek inhalacyjnych, przy dawkowaniu 4 razy dziennie). Biorąc pod uwagę przyjętą technikę analityczną oraz stałość w czasie uwzględnionych w analizie kosztów, długość horyzontu nie jest czynnikiem wpływającym na wnioskowanie z analizy.

Wnioskodawca jako komparator w ramach analizy wrażliwości uwzględnił [redacted]. Według analityków Agencji komparator w ramach analizy podstawowej powinna stanowić [redacted].

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono ważne udziałami koszty komparatorów na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń–luty 2018 roku, co wg analityków Agencji jest zasadne. Koszty te skorygowano w związku wejściem szeregu preparatów pulmonologicznych na listę leków dostępnych bezpłatnie w ramach programu „leki 75+” w maju 2018. [redacted]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzanie zerowych wartości wejściowych. Testowaniu poddano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Zdaniem wnioskodawcy walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji, w związku z czym analitycy Agencji nie mogli zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

Nie przeprowadzono analizy konwergencji ze względu na to, iż nie odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na dostęp do nowych danych NFZ (komunikat DGL z maja 2018 roku uwzględniający rozszerzenie listy leków stosowanych w POChP objętych programem „leki 75+”) oraz wejście w życie nowego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku, w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji zaktualizowali wyniki analizy wnioskodawcy. Aktualizacja dotyczy scenariusza podstawowego w ocenie analityków Agencji [redacted].

[redacted]. Obliczenia te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej dla wariantu podstawowego wg analityków Agencji zaktualizowanego o dane DGL z maja 2018 roku oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Trimbow	Komparator	Trimbow	Komparator
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Cena progowa [zł]				
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Cena progowa [zł]				

W przypadku zaktualizowanych danych koszt 45-dniowej terapii z perspektywy płatnika publicznego lekiem Trimbow we wnioskowanym wskazaniu jest [redacted] od terapii komparatorem, o [redacted] w wariacie uwzględniającym RSS oraz o [redacted] w wariacie bez RSS. Z perspektywy wspólnej terapia lekiem Trimbow jest [redacted] od terapii komparatorem o [redacted] w wariacie z RSS, natomiast [redacted] przy braku uwzględnienia RSS.

5.4. Komentarz Agencji

Analizę ekonomiczną wnioskodawca przeprowadził przy zastosowaniu techniki analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej należy uznać za poprawny, biorąc pod uwagę, iż w bezpośrednich dowodach naukowych wykazano zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa pomiędzy wnioskowaną technologią (lek Trimbow) a komparatorami [redacted]

W wariacie podstawowym analizy wnioskodawcy wykazano, że koszt 45-dniowej terapii Trimbow z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] od terapii komparatorem o ok. [redacted] w wariacie z RSS oraz o ok. [redacted] w wariacie nieuwzględniającym RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej koszt terapii Trimbow jest [redacted] w wariacie uwzględniającym RSS o ok. [redacted], [redacted] o ok. [redacted] w wariacie bez RSS od kosztu komparatora.

W opinii analityków Agencji podstawowym wariantem analizy ekonomicznej powinien być ten, w którym [redacted]

[redacted]. W powyższym wariacie terapia lekiem Trimbow z perspektywy NFZ jest [redacted] od leczenia komparatorem o ok. [redacted] w wariacie z RSS oraz o ok. [redacted] w wariacie bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej terapia wnioskowanym lekiem jest [redacted] od terapii komparatorem o ok. [redacted] w wariacie z RSS, natomiast [redacted] o ok. [redacted] bez uwzględnienia RSS. Wyniki powyższego wariantu nie zmieniają wnioskowania z analizy.

Analiza oszacowanych w ramach CMA cen progowych oraz cen zbytu netto leku Trimbow, przedstawiona w tabeli poniżej wykazała, iż niezależnie od wariantu analizy wnioskowana cena leku Trimbow [redacted]. Natomiast z perspektywy wspólnej wnioskowana cena leku Trimbow [redacted].

Tabela 34. Zestawienie oszacowanych cen progowych oraz cen zbytu netto leku Trimbow

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Wariant analizy podstawowej wg wnioskodawcy				
Cena progowa [zł]				

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Wariant analizy podstawowej wg analityków Agencji				
Cena progowa [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant analizy podstawowej wg analityków Agencji zaktualizowany do dane DGL z maja 2018 roku i aktualne Obwieszczenie MZ				
Cena progowa [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Porównanie z komparatorem o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów				
Cena zbytu netto zgodna z art. 13 ust. 3 [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania będzie równy kosztowi stosowania komparatora [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wnioskodawca uwzględnił ten fakt w analizie stosując odpowiednią korektę, natomiast należy zwrócić uwagę, że ten parametr również wpływa na niepewność końcowych wyników. Od maja 2018 roku wszystkie preparaty stanowiące potencjalną technologię opcjonalną dla wnioskowanego leku (produkty lecznicze składające się na komparator w ramach CMA i BIA) objęte są programem „leki 75+”. W związku z tym, analitycy Agencji przeprowadzili własne oszacowania, uwzględniając dane z komunikatu DGL za maj 2018 roku w obliczeniach. Uwzględnienie powyższych danych wpłynęło na obniżenie kosztu komparatora, [redacted]

[redacted]

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 wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej AWB jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trimbow [REDACTED].

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów ponoszonych przez pacjenta (analizę dopłat pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Porównanie dopłat pacjenta przeprowadzono w horyzoncie 30-dniowym.

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym terapia Trimbow nie jest finansowana przez płatnika publicznego,
- nowy, który zakłada refundację ze środków NFZ wnioskowanej technologii zgodnie z wnioskiem refundacyjnym [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

Każdy ze scenariuszy rozważano w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym), zależnie od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości innych parametrów uwzględnionych w analizie.

Wyniki analizy obliczono w dwóch wariantach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja



Koszty

Koszty uwzględnione w ramach AWB były takie same jak w CMA. Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2. Analogicznie jak w analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie koszty różnicujące porównywane terapie.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok [min. - maks.]	II rok [min. - maks.]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Trimbow w ramach [redacted] i przyjęcia zaproponowanego mechanizmu RSS wydatki NFZ [redacted] w pierwszym roku refundacji i o [redacted] w drugim roku refundacji. W wariantcie bez RSS wydatki NFZ [redacted] o [redacted] w pierwszym roku refundacji, a w drugim roku o [redacted]

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatora [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatora [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty komparatora [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Trimbow w ramach [redacted] i przyjęcia zaproponowanego mechanizmu RSS wydatki [redacted] w pierwszym roku refundacji i o [redacted] w drugim roku refundacji. W wariantcie bez RSS wydatki [redacted] o [redacted] w pierwszym roku refundacji, a w drugim roku o [redacted].

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej - oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty komparatora [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty komparatora [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty komparatora [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■

Analogicznie jak w analizie ekonomicznej w opinii analityków Agencji podstawowym scenariuszem AWB powinien być wariant, [redacted]. W tabeli poniżej przedstawiono koszty inkrementalne pierwszego wariantu analizy wrażliwości wnioskodawcy, który zdaniem analityków Agencji powinien stanowić wariant podstawowy analizy. W powyższym wariantcie [redacted].

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne wariantu podstawowego wg analityków Agencji

Kategoria kosztów	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa NFZ				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty komparatora [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa wspólna				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	■	■	■	■
Koszty komparatora [mln zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [mln zł]	■	■	■	■

W przypadku uwzględnienia w [redacted], wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS [redacted] w roku drugim. W wariantcie nieuwzględniającym RSS wydatki NFZ wzrosną w pierwszym roku [redacted]. Natomiast z perspektywy wspólnej wydatki w wariantcie bez RSS [redacted] drugim roku refundacji. W wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] w pierwszym i drugim roku refundacji.

Tabela 39. Miesięczne koszty terapii trójlekowej LABA, LAMA, ICS - analiza dopłat pacjentów

Terapia	Koszt 1-mies. terapii [zł]	Różnica vs Trimbow [zł]
[redacted]	■	
[redacted]	■	■
[redacted]	■	■
[redacted]	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. 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?	TAK	[redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił analizę w dwuletnim horyzoncie czasowym, uzasadniając to okresem obowiązywania decyzji o refundacji.
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	Finansowanie leków uwzględnionych w AWB było zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. Jednakże ze względu na ukazanie się danych DGL za maj 2018, uwzględniających rozszerzenie programu 75+, oraz wejście w życie nowego Obwieszczenia MZ (na dzień 1 września 2018 r.) wyniki AWB zostały zaktualizowane przez analityków Agencji i przedstawione w rozdziale 6.3.3.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	[redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<p>[redacted] Powyższy wariant analizy został uwzględniony przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] Jednakże założenie to zostało testowane w analizie wrażliwości.</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	[redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak możliwości weryfikacji danych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
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, co zostało szerzej omówione w rozdziale Błąd! Nie można odnaleźć źródła dwołania. AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.1.2 AWA.
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 (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet, w opinii analityków Agencji, jest [redacted]

Do oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał [redacted]

[redacted] Brak uwzględnienia powyższych parametrów mógł wpłynąć na niedoszacowanie liczby chorych, którzy będą stosowali lek Trimbow w przypadku objęcia go refundacją.

Jako ograniczenie należy też wymienić niepewność szacunków dotyczących przyjętych kosztów technologii opcjonalnych.

Podobnie jak w analizie ekonomicznej, nie testowano zmian tego parametru w ramach analizy wrażliwości.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych uwzględniających minimalną i maksymalną liczebność populacji docelowej. Przeprowadzono również analizę wrażliwości dla kluczowych, zdaniem wnioskodawcy, parametrów.

W poniższej tabeli przedstawiono

koszty inkrementalne pozostałych testowanych scenariuszy.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne [mln zł]

Wariant analizy	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa NFZ				
Wariant podstawowy populacji				
Wariant minimalny populacji				
Wariant maksymalny populacji				
Perspektywa wspólna				
Wariant podstawowy populacji				
Wariant minimalny populacji				
Wariant maksymalny populacji				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na dostęp do nowych danych NFZ (komunikat DGL z maja 2018 roku uwzględniający rozszerzenie listy leków stosowanych w POChP objętych programem „leki 75+”) oraz wejście w życie nowego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku, w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji zaktualizowali wyniki analizy wnioskodawcy. Aktualizacja dotyczy scenariusza podstawowego w ocenie analityków Agencji

Obliczenia te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu podstawowego wg analityków Agencji zaktualizowanego o dane DGL z maja 2018 roku oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku - koszty inkrementalne [mln zł]

Kategoria kosztów	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa NFZ				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatora				
Koszty sumaryczne				
Perspektywa wspólna				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatora				
Koszty sumaryczne				

Uwzględniając w obliczeniach zaktualizowane dane, wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ w drugim roku refundacji. W scenariuszu bez RSS będzie to w drugim roku refundacji. z perspektywy wspólnej wyniosą w drugim roku refundacji. W wariantcie nieuwzględniającym RSS z perspektywy wspólnej w drugim roku analizy.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Trimbow finansowaniem ze środków publicznych . Wyniki analizy wykazały, że w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii wydatki z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie uwzględniającym RSS refundacji. W scenariuszu nieuwzględniającym RSS wydatki NFZ . Natomiast z perspektywy wspólnej wydatki w wariantcie z RSS a w wariantcie nieuwzględniającym RSS wydatki

Dodatkowo przeprowadzone porównanie dopłat pacjentów wykazało, że koszt 30-dniowej terapii lekiem Trimbow jest z perspektywy pacjenta

Analogicznie jak w analizie ekonomicznej, wg analityków Agencji,

refundacji. Aktualizacja powyższego scenariusza o dane DGL za maj 2018 wpłynęła na

Największy wpływ na wyniki analizy ma założenie dotyczące

Pewnym ograniczeniem AWB jest nieuwzględnienie możliwości zwiększenia się populacji docelowej ze względu na: dostępność nowej, refundowanej technologii na rynku (lek Trimbow) oraz możliwość włączenia produktu Trimbow na listę leków dostępnych bezpłatnie w ramach programu „leki 75+”, a także poprawy compliance związanej ze stosowaniem terapii trójlekowej podawanej w 1 inhalatorze. Wszystkie te czynniki mogą skutkować większą, od założonej, sprzedażą wnioskowanego leku.

Ponieważ w ramach AWB uwzględniono te same koszty leków jak w analizie ekonomicznej, ograniczenia związane z oszacowaniem tych kosztów wymienione w CMA, są zasadne również w tej analizie.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Trimbow w analizowanym wskazaniu przyniesie [redacted] w wariantcie podstawowym z RSS [redacted] w II roku refundacji. W wariantcie bez RSS [redacted] te [redacted]

Tabela 43. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny z RSS [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Komentarz Agencji: Wnioskodawca nie przedstawił argumentacji, którą poparłby założenie, [redacted]. Ponadto nie wyjaśnił na jakiej zasadzie miałyby dojść [redacted] i kiedy mogłoby to nastąpić. Tym samym należy przyjąć, iż powyższe oszacowania są obliczeniami czysto teoretycznymi.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Trimbow (beklometazon dipropionianu, formoterolu fumaran dwuwodny i glikopironium) we wskazaniu:

przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4 września 2018 roku przy zastosowaniu słów kluczowych: Trimbow, beclometasone. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną – holenderską Zorginstituut Nederland. W rekomendacji zwrócono głównie uwagę na niższą cenę produktu leczniczego Trimbow w porównaniu do ceny terapii trójlekowej osobnymi preparatami zawierającymi substancje czynne z leku Trimbow. Nie wskazano rekomendowanych warunków objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland 2017	Chorzy na POChP, którzy nie mogą w wystarczającym stopniu być leczeni za pomocą terapii skojarzonej kortykosteroidem wziewnym i długo działającym agonistą β 2-adrenergicznym	<u>Stanowisko:</u> Rekomenduje się włączenie leku Trimbow do refundacji w ramach aneksu 1B Systemu refundacji leków (nl. Geneesmiddelenvergoedingssysteem, GVS). <u>Uzasadnienie:</u> Kosz terapii lekiem Trimbow, przy uwzględnieniu zaproponowanej ceny, jest niższy od kosztu terapii trójlekowej produktami leczniczymi zawierającymi te same substancje czynne, które zawiera lek Trimbow, objętymi refundacją.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Chorwacja	100%	Brak warunków i ograniczeń refundacji	Nie
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Słowacja	92,71%	Brak warunków i ograniczeń refundacji	Nie
Słowenia	100%	Brak warunków i ograniczeń refundacji	Nie
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie

*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 Trimbow jest obecnie refundowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Dwa kraje, w których lek jest refundowany (Chorwacja, Słowacja) mają zbliżony poziom PKB do Polski. Poziom refundacji w Chorwacji i Słowenii wynosi 100%. Jedynie na Słowacji poziom refundacji wynosi 92,71%. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu dzielenia ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Pismem z dnia 17 lipca 2018 r., znak PLR.4600.2102.2018.2.PB (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: Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego + glikopironium), 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, aerozol inhalacyjny, roztwór, kod EAN 8025153008156. Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: [REDAKTOWANE]

Proponowana cena zbytu netto dla leku Trimbow wynosi [REDAKTOWANE]. Deklarowany poziom odpłatności to [REDAKTOWANE], co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie leku Trimbow [REDAKTOWANE]. Wraz z wnioskiem został przedstawiony instrument dzielenia ryzyka, w ramach którego wnioskodawca zobowiązał się [REDAKTOWANE]

Lek Trimbow nie podlegał dotychczas ocenie 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 leku Trimbow wskazał [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy, zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu dipropionianu, formoterolu fumaranu dwuwodnego i glikopironium (Trimbow) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. Do AKL włączono 2 badania, w których komparatorem była terapia trójlekowa: badanie TRINITY – komparator BDP/FF + TIO; badanie TRISTAR – komparator FLF/VIL + TIO oraz 2 badania, w których komparatorem była terapia dwulekowa: badanie TRILOGY – komparator BDP/FF; badanie TRIBUTE – komparator IND/GP. Wszystkie badania były próbami klinicznymi z randomizacją. Wszystkie badania, oprócz badania TRISTAR, charakteryzowały się wysoką jakością. Jakość badania TRISTAR została uznana za niską ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy oraz brak informacji o zaślepieniu oceny efektów.

W ramach AKL wykazano, że lek Trimbow cechuje porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo w porównaniu do terapii trójlekowych BDP/FF + TIO oraz FLF/VIL + TIO stosowanych z dwóch inhalatorów.

W badaniu TRINITY nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupą leczonych lekiem Trimbow a grupą leczonych terapią BDP/FF + TIO pod względem: odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV1 przed podaniem leczenia w 52. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowych, odsetka pacjentów z redukcją ≥ 4 jednostki wyniku kwestionariusza SGRQ w 52. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowej oraz ocenianych zmiennych ciągłych (m.in. współczynnika zaostrzeń choroby).

W badaniu TRISTAR odnotowano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow w porównaniu do grupy leczonych FLF/VIL + TIO w zakresie: odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV1 przed podaniem leczenia w 26. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowej oraz zmiany FEV1, a także zmiany FVC przed podaniem leku w 26. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowych. W zakresie oceny jakości życia, nasilenia objawów oraz częstości zaostrzeń choroby nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Zdaniem analityków Agencji istnieje szereg ograniczeń, które wskazują na to iż wnioskowanie o przewadze terapii trójlekowej FLF/VIL + TIO nad Trimbow jest obciążone dużą niepewnością. Należą do nich m.in.: jakość badania TRISTAR, brak publikacji pełnotekstowej z badania oraz sposób rekomendacji leków z grup LAMA, LABA i ICS w wytycznych klinicznych.

Analiza danych z badania TRILOGY oraz badania TRIBUTE, w których porównano lek Trimbow z terapią dwulekową, wskazała na przewagę technologii wnioskowanej nad refundowaną terapią dwulekową.

Analiza bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa leku Trimbow została przeprowadzona na podstawie wszystkich badań RCT włączonych do AKL. Profil bezpieczeństwa leku Trimbow oraz terapii trójlekowych: BDP/FF + TIO i FLF/VIL + TIO był zbliżony. Jedynie pod względem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w tym suchości w jamie ustnej związanej z leczeniem) wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow w porównaniu z BDP/FF + TIO. W porównaniu z terapią dwulekową, w grupie leczonych lekiem Trimbow statystycznie istotnie częściej odnotowywano kandydozę jamy ustnej (porównanie z BDP/FF), natomiast statystycznie istotnie rzadziej odnotowywano chorobę niedokrwienną serca (porównanie z BDP/FF), a także ostry zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków i kaszel (porównanie z IND/BG).

Zgodnie z ChPL do najczęstszych działań niepożądanych leku Trimbow należą: kandydoza jamy ustnej, ból głowy, dysfonia. Ponadto do częstych działań niepożądanych co najmniej jednej z substancji czynnych wchodzących w skład leku Trimbow, ale nieodnotowywanych podczas badań klinicznych leku Trimbow należą: zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, zakażenie dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono metodą minimalizacji kosztów. Komparatorem leku Trimbow w ramach wariantu podstawowego AE była [redacted]. Analitycy Agencji, biorąc pod uwagę dane sprzedażowe z aptek dostarczone przez wnioskodawcę uznali, że [redacted].

Wyniki wariantu CMA uwzględniającego [redacted] wskazują, iż koszt 45-dniowej terapii Trimbow jest z perspektywy płatnika publicznego [redacted] od terapii komparatorem o [redacted] w wariantcie z RSS oraz [redacted] w wariantcie bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej koszt terapii Trimbow jest [redacted] od terapii komparatorem [redacted] w wariantcie uwzględniającym RSS oraz [redacted] w wariantcie bez RSS. Dla powyższego wariantu cena progowa z perspektywy płatnika publicznego wynosi [redacted] i jest [redacted] od zaproponowanej ceny wnioskowanej. Z perspektywy wspólnej cena progowa bez RSS wyniosła [redacted] i [redacted] od ceny wnioskowanej, natomiast cena progowa uwzględniająca RSS była [redacted] od ceny wnioskowanej i wyniosła [redacted]. Biorąc pod uwagę, iż ukazały się nowe dane DGL analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację modelu wnioskodawcy o dane DGL z maja 2018 roku, uwzględniające wydatki na refundację leków po rozszerzeniu programu „leki 75+”. Uwzględnienie aktualnych danych refundacyjnych wpłynęło na [redacted] z perspektywy NFZ, które wyniosły [redacted] w wariantcie z RSS i [redacted] w wariantcie bez RSS.

W związku z wynikami AKL, które nie dowodzą wyższości leku Trimbow nad refundowanymi terapiami trójlekowymi stosowanymi w dwóch inhalatorach, które stanowiły komparator w randomizowanych badaniach klinicznych, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wartość ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania preparatu Trimbow nie jest wyższy od kosztu terapii trójlekowej produktami leczniczymi o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (najniższym koszcie stosowania) wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i jest [redacted] od zaproponowanej ceny wnioskowanej. Z perspektywy wspólnej powyższa cena wynosi [redacted] w wariantcie bez RSS i [redacted] w wariantcie z RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB dla wariantu uwzględniającego jako [redacted] wskazują, iż objęcie refundacją leku Trimbow będzie skutkowało [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji w wariantcie z RSS oraz o [redacted] w I roku i ok. [redacted] w II roku refundacji w wariantcie bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej wydatki [redacted] o blisko ok. [redacted] w I roku i [redacted] II roku refundacji w przypadku nieuwzględnienia RSS. Natomiast w przypadku uwzględnienia RSS [redacted], które wyniosą odpowiednio ok. [redacted] w I i II roku refundacji. Aktualizacja AWB o nowe dane refundacyjne (dane DGL za maj 2018 r.) wpłynęła na [redacted] płatnika publicznego do ok. [redacted] w I roku [redacted] w II roku refundacji w wariantcie z RSS oraz ok. [redacted] w I roku oraz ok. [redacted] w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dotyczącą leku Trimbow przygotowaną przez holenderską agencję Zorginstituut Nederland. Ocena dotyczyła wskazania rejestracyjnego dla leku Trimbow. Holenderska Agencja rekomendowała objęcie refundacją leku Trimbow, gdyż zaproponowana cena leku była niższa od cen produktów zawierających beklometazon i formoterol (2 z 3 substancji wchodzących w skład leku Trimbow) objętych refundacją.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> nie przedstawiono wariantu analizy wrażliwości, w którym porównano koszt terapii preparatu złożonego</p>	TAK	Uzupełniono
<p>2. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (tj. brak badań randomizowanych dowodzących wyższości preparatu złożonego beclometasoni dipropionas + formoteroli fumeras + glycopyrronii bromidum nad terapią skojarzoną LAMA/LABA+ICS oraz nad terapią ICS/LABA + LAMA, gdzie LAMA – długo działający antagonist receptorów muskarynowych, LABA – długo działający beta-2 mimetyk, ICS – wziewny glikokortykosteroid, podawaną w dwóch inhalatorach w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) przedłożona analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnych oraz nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt 2-3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej przedstawiono kalkulacje ceny progowej do wskaźnika CER,</p> <p>brak jest natomiast cen progowych dla wnioskowanego leku wyznaczonych w wariantcie podstawowym względem komparatora o najniższym koszcie stosowania.</p>	TAK	Uzupełniono

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 wkładzie każdego z autorów w opracowanie analiz.

Analiza problemu decyzyjnego:

- W ramach APD wnioskodawca wskazał, że „ [redacted] Nie jest to jednak prawdą, gdyż [redacted] Jednakże opisując charakterystykę populacji docelowej wnioskodawca wskazał, że względu na to iż [redacted]

Analiza kliniczna:

- Nie załączono kwestionariusza SGRQ wykorzystanego w analizie.

Analiza ekonomiczna:

- Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu, co może wynikać z braku badań, których wyniki można porównać z wynikami modelu.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku. Nie testowano wariantu, w którym lek Trimbow zostaje objęty programem „leki 75+”.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- NICE - Evidence summary [ES17] Peter Calverley, Anastasios Lekkas, Sarah Scrivener, Jadwiga Wedzicha. NICE - Evidence summary ES17.
<https://www.nice.org.uk/advice/es17/chapter/Key-points> [data dostępu: 06.09.2018]
- Scuri 2017a Abstrakt konferencyjny: Scuri M, Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Vestbo J, Extrafine single inhaler triple therapy reduces use of rescue medication in COPD patients: Results from the TRINITY study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.
https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6449 [data dostępu: 06.09.2018]
- Scuri 2017b Abstrakt konferencyjny: Scuri M, Vestbo J, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Singh D. Effects of extrafine single inhaler triple therapy on lung function in COPD patients: Results from responder analysis from the TRINITY study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.
https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6450 [data dostępu: 06.09.2018]
- Scuri 2017c Abstrakt konferencyjny: Scuri M, Singh D, Papi A, Corradi M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Vestbo J. Cardiovascular safety of extrafine single inhaler triple combination of beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide in COPD: Results of safety analysis from the TRILOGY and TRINITY studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.
https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6448 [data dostępu: 06.09.2018]
- Scuri 2017d Abstrakt konferencyjny: Scuri M, Vestbo J, Papi A, Corradi M, Spinola M, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Singh D. Association of incident pneumonia and exacerbations with extrafine triple therapy in one single inhaler in COPD patients: A post-hoc analysis from TRILOGY and TRINITY studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017) 195.
https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6447 [data dostępu: 06.09.2018]
- 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. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;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. 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, randomized controlled trial. *Lancet*. 2016 Sep 3;388(10048):963-73.
- TRINITY Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. 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. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1919-1929.
- TRISTAR Badanie nieopublikowane.
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001487-35/results> [data dostępu: 06.09.2018]
- Vestbo 2016 Abstrakt konferencyjny: Vestbo J, Corradi M, Montagna I, Cohuet G, Francisco C, Vezzoli S, Muraro A, Petruzzelli S, Scuri M, Singh D. TRINITY: A phase III study to compare the efficacy and safety of an extrafine triple combination of beclometasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium bromide (GB) pMDI (CHF5993) with tiotropium (Tio) and a free triple combination of BDP/FF (Foster®) + Tio in COPD patients. *European Respiratory Journal* (2016) 48 Supplement 60.
http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/OA1972 [data dostępu: 06.09.2018]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

GOLD 2018	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017 Report. Dostęp online: 2017.09.06. http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/ [data dostępu: 06.09.2018]
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 [data dostępu: 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. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> 2014;82(3):227-63. http://www.ptchp.org/images/zalecenia/38138-52462-1-SM.pdf [data dostępu: 06.09.2018]
Rekomendacja Zorginstituut Nederland	Zorginstituut Nederland. Product Trimbow® 87 microg/5 microg/9 microg, een aërosol combinatiepreparaat. https://www.zorginstituutnederland.nl/zoeken?trefwoord=trimbow [data dostępu: 06.09.2018]

Pozostałe publikacje

AWA dla leku Spiolto Respimat (olodaterolum+tiotropium) (OT.4350.7.2016)	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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: OT.4350.7.2016. Data ukończenia: 25.05.2016 r.
ChPL Trimbow	Trimbow. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004257/WC500233163.pdf [data dostępu: 11.09.2018]
EMA	European Medicines Agency. Szczegóły dla produktu leczniczego Trimbow. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004257/human_med_002139.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [data dostępu: 11.09.2018]
EMA Assessment report	European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004257/WC500233165.pdf [data dostępu: 11.09.2018]
Jassem 2014	Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w opiece lekarza rodzinnego. <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2014; 82 (supl,2):11-21.
Jones 2014	Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2014;189: 250–55.
Niżankowska-Mogilnicka 2007	Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist S. (2007) Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region - results from the BOLD Study in Poland. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> 117(9):402–409.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 163/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	Rekomendacja nr 163/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glikopironiowy bromek) w powstrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/REK/RP_163_2013_Seebri_breezhaler.pdf [data dostępu: 08.09.2018]
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 242/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie oceny leku Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide), kod EAN: 5909991000882 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/2013/251/SRP/U_35_539_131118_stanowisko_242_Seebri_Breezhaler.pdf [data dostępu: 08.09.2018]
URPL	Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły dla produktu leczniczego Trimbow. http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=39232 [data dostępu: 11.09.2018]
Wytyczne HTA AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP, [REDACTED], Warszawa, czerwiec 2018
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP, [REDACTED], Warszawa, czerwiec 2018
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP, [REDACTED], Warszawa, czerwiec 2018
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP, [REDACTED], Warszawa, czerwiec 2018
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna stanowiąca rozdział Analizy wpływu na budżet dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP, [REDACTED], Warszawa, czerwiec 2018

Załącznik 6. 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. twardej, 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. twardej, 12 µg/dawkę inhalacyjną	120 szt.	5909991086602	95,04	99,79	113,34	ryczałt	6,40
Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 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. twardej, 12 µg	120 szt.	5909990996681	96,11	100,92	114,47	ryczałt	6,40
Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.	5909990849000	48,54	50,97	57,24	ryczałt	6,48
Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.	5909990937981	96,11	100,92	114,47	ryczałt	6,40
Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Salmeterolum							
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 kortykosteroidami 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 kortykosteroidami 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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
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
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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
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
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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
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
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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
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
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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
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
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
Fluticasonum							
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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Fluticasonum							
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
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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
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
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							
Theophyllinum							
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. powł. 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. powł. 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. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990670758	16,52	17,35	22,31	30%	6,69
Astmodil, tabl. powl., 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. powl., 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. powl., 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. powl., 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. powl., 10 mg	28 szt.	5909990780266	22,14	23,25	22,31	30%	12,60
Montelukast Sandoz, tabl. powl., 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. powl., 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. powl., 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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697939	17,28	18,14	22,31	30%	7,49
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