



**Złożony produkt leczniczy Trimbow® (beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, maj 2021

**Odpowiedzi na uwagi do analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór, 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1, poj. 180 dawek, kod EAN: 08025153008156, w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4230.9.2021.2.AS).**

**UWAGI:**

**I) w ramach Analizy Klinicznej (AKL):**

- 1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (**§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Populację w przedłożonych wraz z wnioskiem analizach stanowią dorośli pacjenci z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, natomiast wskazanie widniejące na wniosku refundacyjnym nie jest ograniczone do osób dorosłych. Tym samym, analizy nie są zgodne w zakresie populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. Ponadto warto zaznaczyć, że wskazanie rejestracyjne leku Trimbow dotyczące leczenia podtrzymującego astmy, widniejące na stronie EMA, jest zawężone do osób dorosłych, w przeciwieństwie do wskazania w polskiej charakterystyce produktu Trimbow. Tym samym wydaje się, że wskazanie na potrzeby ChPL w języku polskim zostało błędnie przetłumaczone.

**Odpowiedź:**

Pomimo pewnych rozbieżności odnośnie dokładnego sformułowania zarejestrowanego wskazania, dotyczącego pacjentów z astmą, pomiędzy angielską i polską wersją ChPL Trimbow<sup>®</sup>, należy zaznaczyć, że zasadniczo wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Trimbow<sup>®</sup> jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym dla tej postaci leku, tj. obejmuje leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. W dalszej części polskiej wersji ChPL, w sekcji poświęconej szczególnym grupom pacjentów wskazano, że nie istnieją dane dotyczące zastosowania analizowanej interwencji w populacji pediatrycznej, co sugeruje, że lek można stosować jedynie u osób dorosłych. Dodatkowe wyjaśnienie dotyczące finalnego sformułowania wnioskowanego wskazania zostało zawarte w korespondencji Podmiotu odpowiedzialnego do Ministerstwa Zdrowia oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, gdzie Wnioskodawca dookreślił wskazanie refundacyjne przedmiotowego leku jedynie do pacjentów dorosłych, zgodnie z ww. uwagą Prezesa Agencji

- 2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (**§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał schematy trójlekowe częściowo refundowane, składające się z produktów z grupy ICS (średnie dawki), LABA oraz nierefundowanych LAMA (tiotropium lub umeklidynium lub glikopironium: ICS/LABA + LAMA, ICS + LABA + LAMA, ICS + LABA/LAMA oraz w pełni refundowane: ICS/LABA + LTRA (montelukast). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z brakiem kontroli astmy w przypadku stosowania ICS w średnich dawkach oraz LABA oprócz powyższych schematów leczenia można zastosować również zwiększenie dawki ICS w ramach terapii złożonej z ICS i LABA. Ponadto wytyczne wskazują również na możliwość dodania teofiliny do schematu składającego się z średniej dawki ICS i LABA.

W związku z faktem, iż leki z grupy LABA + ICS lub LABA/ICS w wysokich dawkach oraz teofilina są obecnie finansowane i stosowane w populacji docelowej, powinny one zostać uwzględnione w analizie jako refundowane komparatory.

Ponadto z uwagi na fakt, że obecnie pacjenci z astmą nie mają dostępu do refundowanej terapii LAMA, nie jest zasadne wykluczenie z grona leków stosowanych w populacji docelowej akolidyny, tylko ze względu na brak obecności tej substancji czynnej na wykazie leków refundowanych (refundacji w POChP). Wybór stosowanych w populacji docelowej nierefundowanych LAMA powinien być w tym przypadku oparty na częstości stosowania tych leków przez pacjentów z populacji docelowej. Jednocześnie, biorąc pod uwagę fakt, iż leki z grupy LAMA zawierające glikopironium, umeklidynę oraz akolidynę stanowiące komparatory w analizach nie są obecnie zarejestrowane w leczeniu astmy oraz bezpośrednio wymieniane przez wytyczne kliniczne, należy przedstawić uzasadnienie zasadności ich uwzględnienia.

Warto też nadmienić, że uwzględnienie jako komparatorów wyłącznie schematów, których zastąpienie przez lek Trimbaw będzie korzystne finansowo dla pacjenta nie wydaje się właściwe. Względy ekonomiczne w przypadku wyboru kolejnej linii leczenia są ważne, ale przede wszystkim należy rozważyć skuteczność i wygodę stosowania, co w przypadku terapii stosowanej z jednego inhalatora może przeważać. Stąd zakładanie, że lekarze będą wybierać terapię wyłącznie na podstawie kosztu leczenia jest niezasadne.

W przypadku braku uwzględnienia innych opcji terapeutycznych, nie są spełnione także pozostałe zapisy §4 ust. 1 pkt 2-5 oraz §4 ust. 2-3 Rozporządzenia.

### **Odpowiedź**

Zgodnie z Minimalnymi wymogami Ministerstwa Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku komparator powinna stanowić interwencja, która jest nie tylko stosowana w danym wskazaniu, ale także będzie zastępowana w praktyce przez interwencję wnioskowaną.

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym GINA 2019, GINA 2020 (wytyczne obowiązujące w Polsce) jako opcję preferowaną u pacjentów z niepowodzeniem terapii ICS (w średnich dawkach)/LABA zalecają eskalację dawki ICS (do wysokiej dawki dobowej)/LABA. Jak wskazują opinie ekspertów oraz analiza rynku sprzedaży leków w Polsce (źródło: APD dla Trimbrow), jest to postępowanie najczęściej stosowane w Polsce. Wspomniane wytyczne, w tym GINA 2019 i/lub 2020 i/lub 2021, w ramach opcji alternatywnych wymieniają dodanie do ICS (średnie dawki)/LABA trzeciego leku o odmiennym mechanizmie działania, w tym LAMA, LTRA czy teofiliny.

**Jako że komparatorami dla interwencji wnioskowanej powinny być terapie, które w praktyce zostaną przez nią zastąpione, z grona opcji alternatywnych wykluczono ICS (wysokie dawki)/LABA gdyż:**

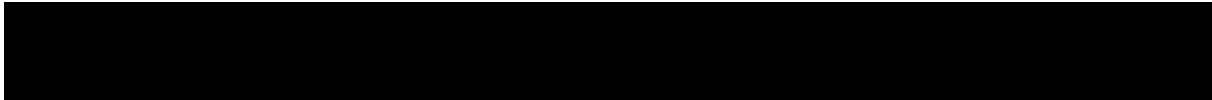
- **jest to schemat dwulekowy, w przeciwieństwie do trójlekowego, jakim jest analizowana interwencja; biorąc pod uwagę że lekarze przy doborze terapii w pierwszej kolejności rozważają wybór schematu rekomendowanego można oczekiwać, że schematy trójlekowe wybierają w specyficznych sytuacjach klinicznych, np. gdy zwiększenie dawki ICS jest niemożliwe lub nieodpowiednie; stąd właściwymi komparatorami dla analizowanej interwencji będą inne schematy trójlekowe, określane w wytycznych jako opcje alternatywne;**

**Ponadto** wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2021 roku wśród 56 lekarzy w Polsce (pulmonologów, alergologów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej), którego celem było poznanie potrzeb oraz preferencji lekarzy w diagnozowaniu i leczeniu przypadków astmy ciężkiej i trudnej wskazuje, że zastosowanie Trimbrow® pozwala, zdaniem respondentów, **na zastąpienie w terapii głównie schematów trójlekowych: ICS/LABA + tiotropium oraz ICS + LABA + tiotropium** (Biostat. Badanie potrzeb i preferencji lekarzy w leczeniu astmy ciężkiej i astmy trudnej. Raport końcowy, Rybnik, kwiecień 2021).

Spośród schematów trójlekowych jako komparatory rozważano dodanie LAMA, LTRA lub teofiliny do ICS (średnie dawki)/LABA.

Interwencja wnioskowana, czyli preparat Trimbrow®, zawiera w swoim składzie ICS (beklometazon), LABA (fumaran formoterolu) oraz glikopironium należące do LAMA, stąd też z uwagi na mechanizm działania najodpowiedniejszym komparatorem będą inne schematy zawierające w swoim składzie ICS (średnie dawki)/LABA oraz LAMA. W Polsce dostępne są następujące nierefundowane leki z grupy LAMA: glikopironium, tiotropium, umeklidynium oraz aklidyna (aklidynium).

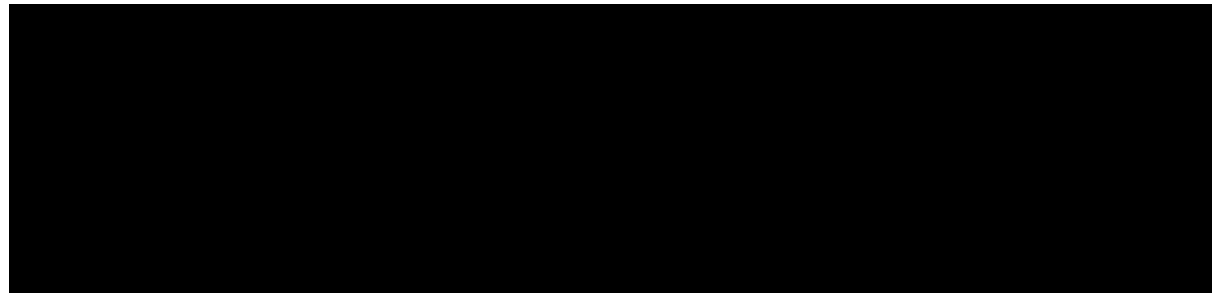
**Aklidynę wykluczono jednakże z grona komparatorów dla Trimbrow®, ponieważ:**

- 
- **nie jest wymieniana przez najnowsze wytyczne GINA 2021 jako opcja w terapii astmy, w przeciwieństwie do tiotropium, umeklidynium, glikopironium;**
  - **nie zidentyfikowano żadnych badań pierwotnych** (zarówno RCT jak i o niższej wiarygodności), dotyczących zastosowania aklidyny w populacji pacjentów z astmą;
- co świadczy o praktycznym braku wykorzystania tego leku w rozpatrywanej populacji pacjentów z astmą.**

W Polsce aktualnie nie jest refundowany we wskazaniu „astma” żaden preparat z grupy LAMA, jednakże fakt ten nie stanowił przeszkody w zaakceptowaniu tiotropium (dodanego do wysokich dawek ICS/LABA) jako właściwego komparatora w Analizie weryfikacyjnej dla produktu Enerzair Breezhaler® (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku (Nr:OT.4230.3.2021).

**Z grona komparatorów wykluczono także teofilinę ponieważ:**

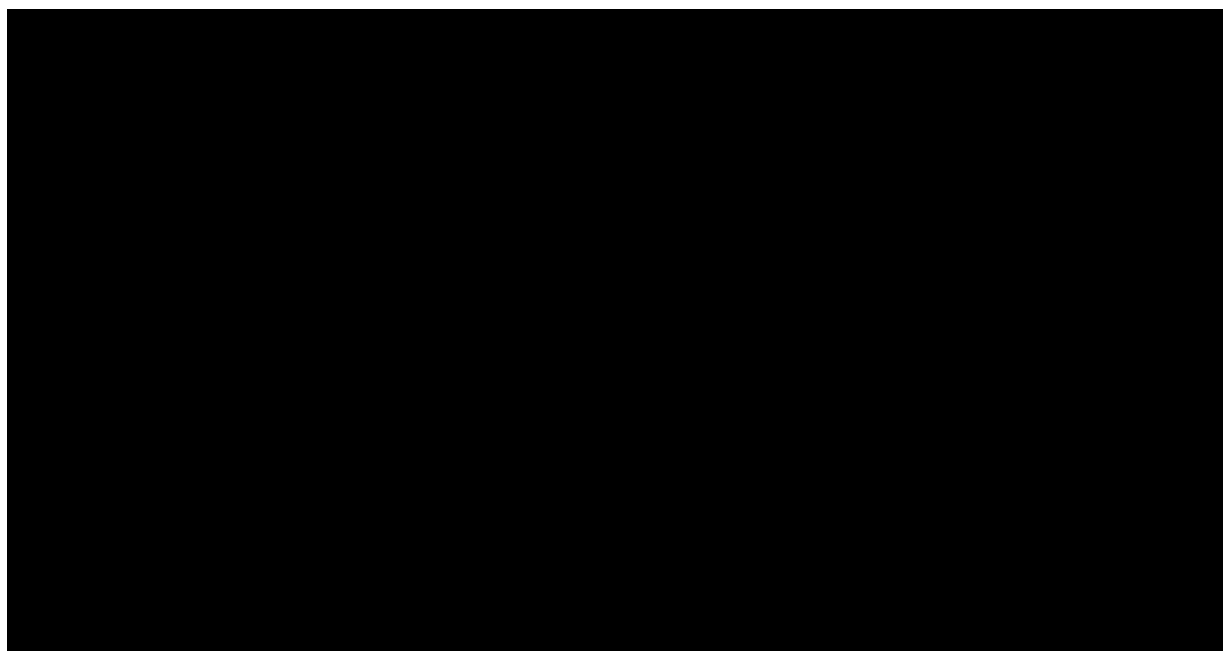
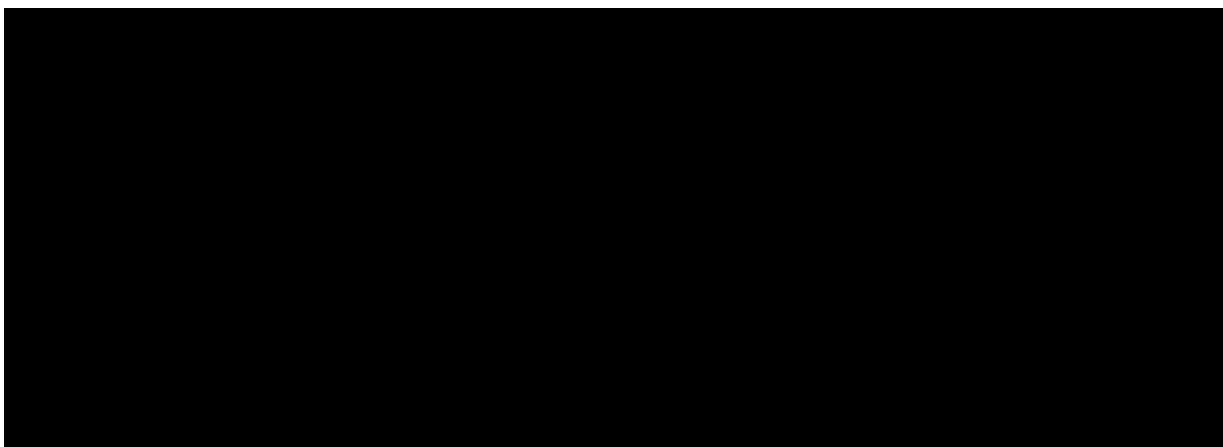
- lek może również być dołączany do wnioskowanej technologii w celu uzyskania wyższych korzyści klinicznych (sama terapia ICS (dawki średnie)/LABA nie będzie zastępowana w przypadku braku kontroli astmy; przejście na złożony produkt leczniczy Trimbow® nastąpiłoby po zakończeniu leczenia zaostrzenia i uzyskaniu kontroli astmy) (źródło: APD dla Trimbow);

- 
- zastąpienie tego schematu przez Trimbow® wiązałoby się ze wzrostem dopłaty pacjentów do leczenia o średnio 24 PLN miesięcznie, co może nie być akceptowalne przez większość chorych (źródło: APD dla Trimbow).

**Podsumowując; za najodpowiedniejsze komparatory dla produktu Trimbow® uznano schematy trójlekowe:**

- **częściowo refundowane, składające się z produktów z grup ICS (średnie dawki), LABA oraz nierefundowanych LAMA (tiotropium/ umeklidynium/ glikopironium):**
  - **ICS (dawki średnie)/LABA + LAMA,**

- ICS (dawki średnie) + LABA + LAMA,
- ICS (dawki średnie) + LABA/LAMA,
- w pełni refundowane: ICS (dawki średnie)/LABA + LTRA (montelukast).



3) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (**§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Część wyników z badań TRIMARAN i Singh 2020 nie została przedstawiona w tabelach, a jedynie zaprezentowana na rysunkach (str. 61, 72 ALK), ponadto dla części wyników z badania TRIMARAN np.: zmiana porannej wartości FEV1 przed podaniem leków względem wartości wyjściowych i zmiana względem wartości wyjściowych szczytowego FEV, nie zostały przedstawione wyniki z najdłuższego okresu obserwacji tj. po 52 tygodniach, dodatkowo część wyników z badania TRISKEL nie została opisana w sposób szczegółowy tzn. brak wartości dla różnicy średnich i wartości p (str. 78-79 ALK).

Proszę również o wskazanie powodów braku oszacowania miar porównawczych dla wyników z badań Hoshino 2019 i Hoshino 2016 lub doliczenie ich jeśli to zasadne.

Dodatkowo zestawienie badań dla ocenianej interwencji i przyjętych komparatorów dokonane przez wnioskodawcę nie pozwala na porównanie wyników i wyciągnięcie wniosków w zakresie przewagi/braku przewagi terapii wnioskowanej nad komparatorami. Proszę, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, o przeprowadzenie szerokiej dyskusji porównawczej zaprezentowanych wyników skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji i komparatorów.

### **Odpowiedź**

W uzupełnionej wersji Analizy klinicznej (maj 2021) w rozdziale 5.1, wyniki z badania TRIMARAN, dotychczas przedstawione w postaci wykresów i/lub opisu w tekście (w tym dla najdłuższego 52-tygodniowego okresu obserwacji) a także wyniki z dodatkowej analizy w podgrupach z referencji Singh 2020, zostały przedstawione również w postaci tabelarycznej.

Dla badania TRISKEL uzupełniono w rozdziale 5.2 obliczenia różnicy średnich i wartości p dla wskazanych przez Agencję punktów końcowych.

W przypadku badania Hoshino 2019 i Hoshino 2016, w wersji Analizy klinicznej z marca 2021 roku nie oszacowano miar porównawczych (tj. średnich różnic pomiędzy grupami w tych badaniach), z uwagi na brak informacji na temat liczby pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grup, a także uwzględnionych w analizie danych - charakterystykę wyjściową przedstawiono jedynie dla chorych, którzy ukończyli badanie, natomiast w przypadku wyników dla punktów końcowych nie podano metody analizy danych [ITT, mITT czy PP], opisu, czy liczby pacjentów uwzględnionych w analizie – uniemożliwiło to przeprowadzenie wiarygodnych obliczeń MD, co zostało wyjaśnione zarówno w rozdziale 5.4.1, ograniczeniach analizy (rozdział 10) oraz w rozdziale 14.13 i 14.14 gdzie dodatkowo szeroko omówiono przyczyny odstąpienia od przeprowadzenia porównania pośredniego jak i meta-analizy z udziałem ww. badań.

Niemniej jednak w odpowiedzi na uwagę Agencji, w aktualnej wersji Analizy klinicznej (maj 2021) podjęto próbę obliczenia różnicy średnich wraz z 95% CI dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach Hoshino 2019 i Hoshino 2016 (rozdziały 5.4.1 i 5.4.2) przy czym na potrzeby obliczenia miar porównawczych założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową, niemniej jednak z tego względu obliczone wartości MD [95% CI] są szacunkowe, a wnioskowanie na ich podstawie o istotności statystycznej wyników niepewne; szczególnie, że w przypadku niektórych punktów końcowych kierunek istotności statystycznej (obliczonych wartości p) był odmienny od wartości p przedstawionych w publikacji referencyjnej. Wartości istotności statystycznych z publikacji źródłowej zostały uznane zatem za bardziej wiarygodne od obliczeń przeprowadzonych przez Autorów Analizy, z uwagi na istotną

niepewność co do liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla ocenianych punktów końcowych.

W uzupełnionej wersji Analizy klinicznej (maj 2021) w rozdziale 5.8 sporządzono dodatkowe tabele ze szczegółowym zestawieniem wyników liczbowych dla punktów końcowych (wartości poszczególnych parametrów w grupach badanych i kontrolnych, RR/MD dla porównania pomiędzy grupami oraz wartości p) z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z badań dla interwencji wnioskowanej i komparatorów, oraz dodatkowo skomentowano wyniki badania TRIGGER. Ponadto, rozbudowano dyskusję, omawiając dodatkowe aspekty z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji i komparatorów; niemniej jednak z uwagi na brak szczegółowych danych z zakresu bezpieczeństwa, zwłaszcza dla komparatorów, możliwość szerszej dyskusji uzyskanych wyników była ograniczona.

## **II) w ramach w ramach Analizy Ekonomicznej (AE):**

- 1) Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (**§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Dla porównania ocenianej interwencji vs komparatory przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, podczas gdy na podstawie wyników Analizy klinicznej nie jest możliwe wnioskowanie o równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Nie odnaleziono badań bezpośrednich oraz nie przeprowadzono porównań pośrednich, wskazujących na terapeutyczną równorzędność leku Trimbrow i przyjętych komparatorów. Ponadto przeprowadzona w AKL analiza jakościowa nie umożliwia wyciągnięcia jednoznacznych wniosków o równorzędności porównywanych terapii w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. W Analizie ekonomicznej wnioskodawcy podano, iż *nie ma możliwości wykazania przewagi klinicznej żadnego z uwzględnionych w opracowaniu schematów leczenia przeciwastmatycznego. Na tej podstawie w ramach analizy przyjęto brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania porównywanych schematów leczenia.* Zdaniem analityków Agencji twierdzenie o równorzędności ocenianych technologii w takim przypadku jest nieuprawnione.

### **Odpowiedź**

Jak wskazała Agencja w swojej uwadze w rozważanym problemie zdrowotnym nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania skuteczności klinicznej porównywanych schematów leczenia. Tym samym brak dowodów naukowych potwierdzających wyższą skuteczność jednej z interwencji potraktowano jako uzasadnienie dla przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Przy braku jakichkolwiek danych dotyczących porównania skuteczności klinicznej analizowanych interwencji zastosowane podejście wydaje się jedynym dostępnym – trudno sobie wyobrazić przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności nie mając żadnych danych ilościowych wskazujących na potencjalne różnice w skuteczności porównywanych interwencji.



Niemniej jednak, na uwagę zasługuje fakt, iż wnioskowaną technologią jest produkt złożony zawierający substancje czynne należące do 3 grup: LAMA, LABA i ICS w średnich dawkach, a większość interwencji zakwalifikowanych jako komparatory dotyczy stosowania klas leków, do których należą składniki wnioskowanej technologii podawane w kilku preparatach. Dla takich porównań oczekiwana różnica w skuteczności klinicznej dotyczyć może jedynie poprawy stopnia stosowania się pacjenta do przestrzegania zalecanego schematu dawkowania (tzw. *compliance*). Dostępne są dowody świadczące, że stosowanie kilku substancji czynnych w jednym produkcie zamiast kilku produktów może przełożyć się na wyższe prawdopodobieństwo stosowania się pacjenta do zalecanego schematu dawkowania (por. m.in. opracowanie: Marynowski Mateusz, Panek Michał, Kuna Piotr. Terapia trójlekowa w astmie i POChP. *Terapia* 2020; 28 (4) s.68-71). W praktyce oznacza to, że stosowanie się do zalecanego schematu dawkowania poprzez zmniejszoną częstotliwość błędnie przyjmowanych dawek leków może przełożyć się na poprawę kontroli astmy i poprawę wyników zdrowotnych leczenia. Pacjent z kontrolą astmy uzyskaną dzięki zastosowaniu produktu złożonego z mniejszą częstotliwością stosowałby leki doraźne (np. krótkodziałające beta2-mimetyki, doustne kortykosteroidy) i z mniejszą częstotliwością zmieniałby terapię podtrzymującą astmy. Niemniej jednak w analizie ekonomicznej nie uwzględniono wyższego wskaźnika *compliance* w przypadku stosowania wnioskowanej technologii ze względu na brak bezpośrednich dowodów naukowych potwierdzających ten aspekt dla ocenianego produktu oraz ze względu na krótki horyzont czasowy (prawdopodobnie różnice we wskaźniku *compliance* wynikające z przyjmowania jednego produktu złożonego w miejsce dwóch lub trzech osobnych leków manifestować się będą w dłuższych okresach obserwacji). Co więcej, w chwili obecnej nie są dostępne wiarygodne źródła informacji pozwalające ilościowo skorelować odsetek przyjętych dawek wśród dawek zalecanych z wynikami zdrowotnymi pacjentów z analizowanej populacji.

Również w przypadku porównania wnioskowanej technologii ze stosowaniem produktu złożonego z LABA i ICS w średnich dawkach z montelukastem (należącym do klasy leków LTRA) nie należy się spodziewać gorszej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii. Wydaje się, że wykorzystanie montelukastu w praktyce klinicznej wynika jedynie z ograniczonego dostępu do leków LAMA lub LABA/LAMA wśród pacjentów z analizowanej populacji ze względu na brak refundacji tych leków. Rozważany problem decyzyjny dotyczy sytuacji, w której standardem jest zwiększenie dawki ICS w ramach farmakoterapii. W przypadku braku możliwości zastosowania interwencji zawierających ICS w wysokich dawkach, rozważane są inne metody leczenia, z których najskuteczniejszą wydaje się być dodanie leku o zupełnie innym mechanizmie niż dotychczas stosowane u pacjenta (przede wszystkim – leku LAMA). Montelukast to doustny lek przeciwastmatyczny o działaniu przeciwzapalnym i zapobiegającym skurczom oskrzeli, cechujący się efektami klinicznymi zbliżonymi do stosowania kortykosteroidów, przy czym zgodnie z opiniami lekarzy (por. m.in. Kuziemski K, Nowe spojrzenie na montelukast — lek antyleukotrienowy. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009, tom 3, nr 5, 380–387) wykazuje słabszy efekt przeciwzapalny i bardziej korzystny profil bezpieczeństwa. Wg GINA 2021 montelukast może powodować poważne działania niepożądane ze strony OUN (boxed warning in USA).

Wydaje się zasadne oczekiwanie, że porównanie wnioskowanej technologii z LABA/ICS średnie z LTRA może wiązać się z lepszą kontrolą astmy. Niemniej jednak brakuje dowodów naukowych potwierdzających to stwierdzenie.

Tym samym mając na uwadze oczekiwany silniejszy efekt kliniczny wnioskowanej technologii względem wszystkich komparatorów, ale bez jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających ten aspekt, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, która (w ramach konserwatywnego podejścia do problemu decyzyjnego) pomija oczekiwane wyższe efekty kliniczne wnioskowanej technologii względem komparatorów.

Brak badań klinicznych porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami stanowi niewątpliwe ograniczenie analiz, co zostało zaznaczone w raportach przedkładanych Agencji.

- 2) Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (**§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono zestawienia wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz każdej z porównywanych technologii opcjonalnych w analizowanej populacji. Należy podkreślić, iż analiza ekonomiczna powinna zawierać wyniki zdrowotne również w przypadku stwierdzonej ich porównywalności, celem wykazania zasadności wykonania analizy minimalizacji kosztów.

#### **Odpowiedź:**

Jak opisano w Analizie klinicznej oraz odpowiedzi na poprzednią uwagę, nie zidentyfikowano badań jednoznacznie potwierdzających taką samą skuteczność wszystkich interwencji. Zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej badań nie można było wykorzystać do przeprowadzenia adiustowanego porównania pośredniego, skutkiem czego wyniki zdrowotne tych badań nie mogą zostać użyte do potwierdzania przewagi żadnej interwencji lub wnioskowania o takiej samej skuteczności.

Z tego powodu odstąpiono od ponownego przedstawienia wyników zdrowotnych tych badań w Analizie ekonomicznej.

- 3) Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna powinna zawierać kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt 2 (**§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W ramach szacowania urzędowej ceny zbytu technologii wnioskowanej wynikającej z zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy proszę o uwzględnienie kosztu schematu

refundowanego o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2, tj. przy uwzględnieniu najtańszych produktów leczniczych składających się na dany schemat leczenia.

**Odpowiedź:**

W ramach analizy podstawowej przedstawiono średni ważony danymi sprzedażowymi koszt wszystkich leków uwzględnionych w analizie. Dane te odzwierciedlają średnie koszty z perspektywy płatnika publicznego obserwowane w Polsce. Niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze (DSA 27 i DSA 28), w których uwzględniono minimalny i maksymalny koszt każdego składnika komparatorów.

Tym samym wyniki uwzględniające najtańsze produkty lecznicze wchodzące w skład danego schematu leczenia zostały przedstawione w scenariuszu DSA 27 analizy wrażliwości.

**III) w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):**

- 1) AWB nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (**§6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań aktualnych wydatków, ponoszonych z tytułu refundacji wnioskowanej technologii w momencie złożenia wniosku.

**Odpowiedź:**

W rozdziale 3.1. raportu z analizy wpływu na budżet napisano, że „Obecnie produkt Trimbrow® nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.”

Aktualnie wnioskowana technologia jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu POChP, czyli w innym stanie klinicznym niż wskazanym we wniosku (astma).

- 2) BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (**§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono zestawienia tabelarycznego danych, na podstawie których dokonano oszacowań wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

**Odpowiedź:**

W rozdziale 2.9. raportu z analizy wpływu na budżet zostały przedstawione wszystkie parametry analizy wpływu na budżet (tabela 14. i 15.).

- 3) Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (**§ 6 ust. 6 Rozporządzenia**)

Wyjaśnienie: W analizie podano informację, iż uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej (199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi), w której oceniany produkt złożony Trimbow refundowany jest w leczeniu chorych na przewlekłe obturacyjne choroby płuc (POCHP). Jednocześnie nie przedstawiono szczegółowego uzasadnienia odnoszącego się do wskazanych wymogów ustawowych.

**Odpowiedź:**

Sugerowany sposób refundacji wnioskowanej technologii omówiono w rozdziale 2.1. analizy ekonomicznej i rozdziale 2.1. analizy wpływu na budżet.

Rozważany problem decyzyjny dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją. W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej (199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi), w której oceniany produkt złożony Trimbow refundowany jest w leczeniu chorych na przewlekłe obturacyjne choroby płuc (POChP).

Zgodnie z art. 15 ust 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

Zapisy art. 15 ust 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i leku w grupie 199.4 nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

Lek Trimbow® obecnie objęty jest refundacją w ramach grupy limitowej - „199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi”.

Nazwa grupy limitowej nie odnosi się zatem do konkretnej nazwy schorzenia (astma/POCHP). Należy zatem przyjąć, że istnieje możliwość umieszczenia leku Trimbow® we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym w tej samej grupie limitowej, w której lek ten jest już objęty refundacją.

Oczywiście biorąc pod uwagę samo brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż referuje on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wskazanie refundacyjne leku Trimbow® (astma) jest inne niż wskazanie obecnie refundowane (POCHP). Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy limitowej „oderwanej” od samego schorzenia, a opartej o typ leków, art. 15 ust 2 należy analizować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 199.4 przez Ministra Zdrowia.

Dodatkowo należy wskazać, iż jeśli Prezes AOTMiT nie podzieli przedstawionego stanowiska, zgodnie z art. 15 ust 3 ustawy o refundacji, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Wolą wnioskodawcy jest umieszczenie leku Trimbow we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym w grupie 199.4 i o opinię w tym zakresie wnosimy.

#### **IV) pozostałe uwagi**

- 1) Ponadto należy zaznaczyć, iż w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet powołano się na zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją (...). Przedmiotowe analizy powinny zostać zaktualizowane w oparciu o aktualnie obowiązujące Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Dz.U. 2021 poz. 74).

#### **Odpowiedź:**

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet zgodne są z zapisami Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Dz.U. 2021 poz. 74). W raportach z analiz nieprawidłowo podano referencję do poprzedniego Rozporządzenia. Tym samym nie jest wymagana aktualizacja wszystkich analiz.

- 2) Dodatkowo proszę o wskazanie czy różnice przedstawione pomiędzy porównywanymi w badaniach pierwotnych oraz w metaanalizie sieciowej terapiami w zakresie parametrów wentylacyjnych (np. FEV1, PEF, FVC) oraz jakości życia/stanu funkcjonalnego chorego są istotne klinicznie.

**Odpowiedź:**

W uzupełnionej wersji Analizy klinicznej (maj 2021) w rozdziale 14.17 przedstawiono dane dotyczące minimalnej klinicznie istotnej różnicy - MCID (dla punktów końcowych, dla których różnica ta została uznana/opisana w literaturze i jest stosowana w praktyce) dla wskazanych parametrów wentylacyjnych oraz jakości życia/stanu funkcjonalnego ocenianego w kwestionariuszach ACQ-7 i AQLQ. W dyskusji omówiono ponadto istotność statystyczną i kliniczną uzyskanych wyników dla ww. parametrów w badaniach dedykowanych interwencji wnioskowanej i komparatorom. [REDACTED]