Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu:

leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.9.2021

Data ukończenia: 17 czerwca 2021 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. w 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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).*
***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 (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem 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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności** (nie dotyczy).*

*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. 2020 poz. 2176) 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

ACQ	Asthma Control Questionnaire
AE	zdarzenie niepożądane *(ang. adverse event)*
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AQLQ-S	kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. *Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire*)
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATS	American Thoracic Society
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BDP	beklometazon
BTS	British Thoracic Society
BUD	budezonid
CCA	analiza konsekwencji kosztów
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności *(ang. confidence interval)*
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CZN	cena zbytu netto
DDD	zdefiniowana dawka dobowa *(ang. Defined Daily Dose)*
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DPI	inhalator proszkowy jednodawkowy (ang. dry powder inhaler)
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków *(*ang. *European Medicines Agency)*
ERS	European Respiratory Society
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration)*
FeNO	badanie poziomu tlenku azotu w powietrzu wydychanym
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. f*orced expiratory volume in 1 second*)
FLUT	furoinian flutykazonu
FORM	formoterol
FP	propionian flut kazonu
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. *Forced vital capacity*)
G	glikopironium
GDB	Global Burden of Disease
GINA	Global Initiative for Asthma

GKS	glikokortykosteroidy
HAQ	kwestionariusz do oceny jakości życia (*ang. Health Related Quality of Life*)
HR	współczynn k hazardu *(*ang. *hazard ratio)*
HTA	ocena technologii medycznych *(ang. Health Technology Assessment)*
ICS	kortykosteroidy wziewne *(*ang. *inhaled corticosteroids)*
IgE	immunoglobuliny E
IND	indacaterol
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długodziałający β2-agonista/beta-2 mimetyk (*ang. long-acting β2 agonist*)
LAMA	długo działający antagonista receptora muskarynowego (*ang. long-acting muscarinic antagonists*)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
LTRA	lek przeciwleukotrienowy (ang. *leukotriene receptor antagonist*)
MART	terapia podtrzymująca i doraźna z tego samego inhalatora (ang. *maintenance and reliever therapy*)
MCID	minimalna, klinicznie istotna różnica (ang. *minimal clinically important difference*)
MD	różnica średnich (ang. *mean difference*)
MF	furoinian mometazonu
mITT	zmodyfikowana grupa pacjentów włączonych do leczenia *(ang. modified intention-to-treat)*
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAEPP	National Asthma Education and Prevention Program
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa
OCS	doustne kortykosteroidy (ang. *oral corticosteroids*)
PEF	szczytowy przepływ wydechowy *(ang. peak expiratory flow)*
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
RCT	randomizowane badanie kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryf kacyjnej 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)
SABA	krótko działające ß2-mimetyki (ang. *short acting beta2-agonists*)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SAL	salmeterol

SAMA	leki antycholinergiczne o krótkim działaniu (*ang. short-acting muscarinic antagonist*)
SD	odchylenie standardowe *(ang. standard deviation)*
SE	błąd standardowy (ang. *standard error*)
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia (*ang. Short Form Health Survey*)
SGRQ	kwestionariusz oceniający jakość życia (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TIO	tiotropium
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UMEC	umeklidynium
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre
WI	wilanterol
WLF	wysokość limitu finansowania
XAN	metyloksantyny

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 ... 11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji ... 12
3.2. Problem zdrowotny ... 12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 19
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 25
4. Ocena analizy klinicznej ... 28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 41
4.1.5. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 42
4.1.5.1. Wyniki analizy skuteczności ... 42
4.1.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 46
4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł ... 49
4.1.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 49
4.1.6.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 51

4.2. Komentarz Agencji ... 53
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 55
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 55
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 55
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 58
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 58
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 59
5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości ... 60
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 64
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 66
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 66
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 66
5.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 67
5.4. Komentarz Agencji ... 67
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 69
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 69
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 69
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 70
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 71
6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 72
6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy ... 73
6.2.3. Wyniki analizy wrażliwości ... 74
6.2.4. Obliczenia własne Agencji ... 76
6.3. Komentarz Agencji ... 77
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 78
8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 79
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 80
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 81
11. Kluczowe informacje i wnioski ... 82
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 87
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA ... 90
14. Źródła ... 91
15. Załączniki ... 93

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosków wraz z analizami	09.04.2021 r. PLR.4500.749.2021

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

  Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór, 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. 180 dawek, kod EAN: 08025153008156

Wnioskowane wskazanie:

- leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- odpłatnością pacjenta na poziomie 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted] PLN

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- 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 9 kwietnia 2021 r., znak PLR.4500.749.2021 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 2021 r., poz. 523.) w przedmiocie objęcia 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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29 kwietnia 2021 r., znak OT.4230.9.2021.2.AS. Jednocześnie Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19 maja 2021 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [redacted], 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, ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD), Centrum HTA, Kraków, marzec 2021
- [redacted], 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, ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ, Centrum HTA, Kraków, marzec 2021 (uzupełnienie: maj 2021)
- [redacted], Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu złożonego Trimbow® w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, ANALIZA EKONOMICZNA, Centrum HTA, Wersja 1.0, Kraków, marzec 2021 r.
- [redacted], Stosowanie produktu złożonego Trimbow® w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, ANALIZA RACJONALIZACYJNA, Centrum HTA, Wersja 1.0, Kraków, marzec 2021
- [redacted], Stosowanie produktu złożonego Trimbow® w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET, Centrum HTA, Wersja 1.0, Kraków, marzec 2021
- Centrum HTA, 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

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13. 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 m krogramów + 9 m krogramów, poj. 180 dawek, kod EAN 8025153008156
Kod ATC **Grupa farmakoterapeutyczna**	R03AL09 Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzenia z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z glikokortykosteroidami;
Substancja czynna	Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronii bromidum
Wnioskowane wskazanie	Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. W piśmie w sprawie uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca poinformował, że brzmienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego zostaje zawężone do pacjentów dorosłych, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku Trimbow w Unii Europejskiej.
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 gl kopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. extrafine) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. mass median aerodynamic diameter, MMAD) wynoszącej około 1,1 mikrometra, z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 m krogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu 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. Gl kopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwcholinergicznym), o dużym powinowactwie, podawanym wziewnie w leczeniu w celu rozszerzenia oskrzeli. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, tym samym rozszerzając drogi oddechowe. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptora muskarynowego, o dużym powinowactwie i wykazanym ponad 4-krotnie większym selektywnym działaniu na ludzkie receptory M3 niż na ludzkie receptory M2.

Źródło: ChPL Trimbow, data dostępu 21.05.2021 r.

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 (EMEA/H/C/004257)

Zarejestrowane wskazania do stosowania	POChP 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 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych. Astma* Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Trimbow, data dostępu 21.05.2021 r.
*Wskazanie leku Trimbow widniejące w polskiej wersji ChPL jest niespójnie w brzmieniu ze wskazaniem widniejącym w anglojęzycznym ChPL (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trimbow-epar-product-information_en.pdf). Produkt Trimbow w Unii Europejskiej został zarejestrowany do leczenia wyłącznie osób dorosłych.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Trimbow nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.*
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

* W piśmie w sprawie uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca poinformował, że brzmienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego zostaje zawężone do pacjentów dorosłych i będzie brzmiało „Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów dorosłych z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku”.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Trimbow jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w UE.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt Trimbow w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu otwartego leków dostępnych w aptece na receptę z odpłatnością pacjenta na poziomie 30%. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji. tj. miesięczny koszt terapii tym lekiem, przy uwzględnieniu 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, wynoszącego w 2021 r. 2800 PLN.

Powyższe jest spójne z widniejącym na Obwieszczeniu MZ poziomem odpłatności leku Trimbow w ramach refundacji aptecznej w leczeniu podtrzymującym chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Dodatkowo obecnie lek Trimbow jest refundowany również w ramach katalogu D Obwieszczenie MZ, tym samym jest wydawany bezpłatnie osobom powyżej 75 roku życia w ramach wskazania objętego refundacją.

W przypadku objęcia refundacją leku Trimbow w ramach wnioskowanego wskazania będzie on z dużym prawdopodobieństwem również dostępny bezpłatnie dla pacjentów w wieku powyżej 75 r.ż. we wnioskowanym wskazaniu.

Grupa limitowa

Proponowane jest finansowanie wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej, *199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi*, w ramach której jest obecnie finansowany lek Trimbow. Aktualnie finansowane wskazanie dotyczy leczenia podtrzymującego chorych na POChP. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Proponowana cena

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

ICD-10 J45 – astma oskrzelowa

Astma należy do chorób heterogennych, zwykle charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem dolnych dróg oddechowych. Definiowana jest przez zespół objawów ze strony dróg oddechowych takich jak duszności, świsty, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, objawy te mogą zmieniać się w czasie, tak jak ich stopień nasilenia. Towarzyszy im zmienne ograniczenie wydechowego przepływu powietrza, które z czasem może stać się trwałe.

Chorobę można podzielić m.in. ze względu na fenotyp, stopień nasilenia czy jej etiologię.

Klasyfikacji astmy ze względu na stopień nasilenia choroby dokonuje się retrospektywnie w zależności od poziomu leczenia wymaganego do kontrolowania objawów i zaostrzeń u pacjentów. Nasilenie astmy może się zmieniać na przestrzeni miesięcy i lat. W wytycznych GINA wyróżniono 3 poziomy nasilenia astmy: łagodną, umiarkowaną i ciężką, które do kontroli objawów choroby wymagają stosowania leczenia odpowiednio w: 1-2. stopniu, 3. stopniu oraz 4-5. stopniu.

Tabela 5. Klasyfikacja astmy ze względu na stopień nasilenia

Stopień nasilenia astmy	Wymagany stopień leczenia	Definicja
Łagodny	1-2	Astma dobrze kontrolowana za pomocą stosowanego doraźnie skojarzenia ICS-formoterol lub za pomocą leku podtrzymującego o niskiej intensywności, takiego jak: niska dawka ICS, LTRA lub kromony
Umiarkowany	3	Astma dobrze kontrolowana np. za pomocą niskiej dawki ICS-LABA
Ciężki	4-5	Astma, która pozostaje niekontrolowana pomimo maksymalnej optymalizacji leczenia, stosowania się do zaleceń lekarza oraz leczenia czynników przyczyniających się do występowania objawów choroby lub astma, charakteryzująca się pogorszeniem objawów obserwowanym w momencie deeskalacji terapii wysokimi dawkami ICS-LABA
Astma niekontrolowana		Astma charakteryzująca się słabą kontrolą objawów (konieczność częstego stosowania leczenia doraźnego, ograniczona aktywność, przebudzenia w nocy) i/lub astma z zaostrzeniami występującymi ≥2 razy na rok, które wymagają stosowania OCS lub z ciężkimi zaostrzeniami występującymi ≥1 raz na rok, które wymagają hospitalizacji

Źródło: GINA 2021
Skróty: ICS - kortykosteroidy wziewne, *ang. inhaled corticosteroids*, LABA - długodziałający β2-agonista/beta-2 mimetyk, *ang. long-acting β2 agonist,* LTRA - leki przeciwleukotrienowe *(ang. leukotriene receptor antagonist),* OCS - doustne kortykosteroidy*, ang. oral corticosteroids*

Epidemiologia

Astma stanowi jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie NFZ, na podstawie danych GDB (*ang. Global Burden of Disease*) współczynnik chorobowości na astmę w 2017 r. w Polsce wynosił 4 917 na 100 000 osób, czyli 1,9 mln osób, a wskaźnik umieralności wynosił 12 osób na 1 mln ludności. Liczba osób chorych w Polsce w 2017 była niższa niż w 1990 roku, w przypadku kobiet różnica wyniosła 37,4 tys. (spadek o 3,5%), a w przypadku mężczyzn 151,6 tys. (spadek o 15%). Uwzględniając dane epidemiologiczne z Europy liczba osób w Polsce z astmą może sięgać około 4 mln. Osoby poniżej 18. roku życia stanowią, aż 31,4% populacji chorych, a największą liczbę rozpoznań stwierdza się w grupie wiekowej 6–10 lat.

W badaniu prowadzonym w ramach programu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) wykazano, że *spośród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do programu, u których lekarze w programie ECAP zdiagnozowali astmę, jedynie 30% pacjentów miało ją wcześniej stwierdzoną. Oznacza to, że skala niedorozpoznania może sięgać nawet 70%.*

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych GINA 2020 u 17% pacjentów obserwowana jest trudna do leczenia postać astmy, są to pacjenci, u których zastosowano leczenie stopnia 4.-5. i dodatkowo występuje u nich słaba kontrola objawów choroby. Z tej grupy ok. 3-10% pacjentów są to pacjenci z astmą ciężką. Z danych przedstawionych w Stanowisku ekspertów PTA i PTCHP z 2020 r. wynika, że odsetek pacjentów z ciężką postacią astmy, w przebiegu której odpowiedź na leczenie jest niedostateczna, a zaostrzenia mogą występować nawet do kilkunastu razy w ciągu roku może dotyczyć około 5% chorych.

Etiologia i patogeneza

Astma jest przewlekłym stanem zapalnym prowadzącym do zwiększonej reaktywności oskrzeli oraz zmniejszonej czynności płuc. W proces ten zaangażowane są komórki stanu zapalnego (limfocyty T, komórki tuczne) oraz uwalniane przez nie mediatory (immunoglobuliny, cytokiny, interleukiny), które przyczyniają się do powstawania objawów choroby.

W przypadku astmy alergicznej, która dotyczy zwłaszcza dzieci i młodych dorosłych, u podłoża leżą mechanizmy IgE zależne. U chorych na astmę alergiczną kontakt z alergenem prowadzi bezpośrednio do wczesnej fazy alergicznej, zainicjowanej przez związanie antygenu ze swoistymi przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów. Wówczas dochodzi do uwolnienia mediatorów (m.in. histaminy, enzymów prostagladyny D2, heparyny) z ziarnistości tych komórek oraz wytwarzanych de novo (leukotrienów, cysteinylowych, prostagladyny D2, adenozyny). Bezpośrednim efektem działania powyższych mediatorów jest obturacja oskrzeli.

Patomechanizm astmy niealergicznej nie został całkowicie zbadany, przez co brakuje wiedzy na ten temat. Możliwym jest, że ta postać astmy jest w jakiś sposób związana z procesem immunologicznym wyzwalanym przez zakażenia wirusowe lub bakteryjne. Obrazy zarówno astmy alergicznej jak i niealergicznej są bardzo do siebie zbliżone. Nabłonek oskrzeli, pomimo oczywistej funkcji bariery fizjologicznej, aktywnie uczestniczy w zapaleniu oskrzeli poprzez produkcję dużej liczby cytokin i chemokin. Dodatkowo konstytuowanie komórki ściany dróg oddechowych wydzielają zbliżone duże ilości cytokin i czynników wzrostowych, przyczyniając się do przewlekłej reakcji zapalnej. Uszkodzenie nabłonka oskrzeli prowadzi do pobudzenia procesów naprawczych, czego wynikiem są zmiany strukturalne i czynnościowe.

W literaturze wykazano wiele czynników stwarzających bezpośrednie zagrożenie wystąpienia astmy. Do głównych czynników osobniczych zaliczyć można: predyspozycje genetyczne (takie jak atopia czy reaktywność oskrzeli), płeć żeńska (wśród osób dorosłych) oraz męska (u dzieci), rasa czarna i otyłość. Wśród czynników środowiskowych wyróżnia się alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń, alergeny środowiska zewnętrznego, czynniki uczulające znajdujące się w miejscu pracy, dym tytoniowy, zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego, syndrom chorego domu, przebyte we wczesnych latach życia choroby wirusowe.

Obraz kliniczny

Objawy astmy mają zmienny charakter, często ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia, dodatkowo poza epizodami napadów i zaostrzeń, mogą w ogóle nie występować.

Do objawów podmiotowych astmy zalicza się:

- duszność – jest to podstawowy objaw choroby, głównie dot. duszności wydechowej, charakteryzuje się napadowym i zmiennym nasileniem, może występować samoistnie lub po ekspozycji na czynniki wyzwalające, a ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia,
- duszność w postaci ściskania w klatce piersiowej,
- świszczący oddech,
- kaszel – suchy, napadowy, najczęściej towarzyszy mu duszność, może występować również jako jedyny objaw, jednak u dorosłych sytuacja taka występuje rzadko,
- u chorych na astmę alergiczną mogą współwystępować objawy innych chorób alergicznych, najczęściej alergicznego nieżytu nosa.

Objawy przedmiotowe stwierdza się głównie w okresie objawowym choroby i dotyczą one objawów osłuchowych takich jak świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), furczenia, wydłużony wydech. W bardzo ciężkim zaostrzeniu choroby mogą w ogóle nie występować, stwierdza się wtedy cechy tzw. cichej klatki piersiowej. U pacjentów z zaostrzeniem astmy można też obserwować pracę dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardię.

Rokowanie

Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli się rozpoczyna w wieku dorosłym, to częściej jest niealergiczna i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli.

Źródło: OT.4230.3.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad niniejszą analizą pozyskano dane NFZ za lata 2017–2020 z których wynika, że liczba pacjentów dorosłych z astmą oskrzelową (liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J45) kształtuje się na poziomie ok. 889 tys. – 940 tys. rocznie (dane za lata 2017-2020).

Liczba dorosłych pacjentów rocznie, którzy stosowali w tym czasie terapię ICS w średnich dawkach/LABA podawaną z jednego inhalatora wyniosła średnio 260 tyś osób.

Wśród terapii mogących stanowić komparator leku Trimbow, w których ICS/LABA podawane są z jednego inhalatora, najczęściej stosowane były leki ICS w wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA.

Tabela 6. Wielkość populacji pacjentów z astmą wg kodu ICD-10: J45 (J45.0, J45.1, J45.8, J45.9) na podstawie danych NFZ

Parametr \ Rok	2017	2018	2019	2020
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J45 (J45.0, J45.1, J45.8, J45.9)				
liczba pacjentów ≥ 18 r.ż.	915 680	915 863	939 341	888 911
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J45 (J45.0, J45.1, J45.8, J45.9), u których zrefundowano produkty:				
ICS (średnie dawki)/LABA	236 821	255 858	288 250	211 309*
ICS (wysokie dawki)/LABA	165 499	207 307	236 586	177 342*

Parametr / Rok	2017	2018	2019	2020
ICS (średnie dawki)/LABA + montelukast	46 000	46 668	49 308	32 770*
ICS (średnie dawki)/LABA + teofilinum	15 685	14 170	13 297	7908*

* dane za rok 2020 obejmują okres od stycznia do końca czerwca 2020 r.

W ramach prac nad analizą zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o przedstawienie danych dotyczących liczebności populacji docelowej. W poniższej tabeli zestawiono oszacowania przeprowadzone przez ankietowanych ekspertów.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące liczebności populacji docelowej

Ekspert	**Prof. Karina Jahnz-Różyk** Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	**Prof. Ewa Czarnobilska** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	**Dr hab. n. med. Robert Kieszko** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 65 000	ok. 65 000	67 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 4000	ok. 4500	4500
Odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 10% (6500)*	ok. 90% (58 500)*	ok. 50% (33 500)*

* oszacowane przez analityków Agencji na podstawie podanych odsetków i chorobowości

Komentarz analityków Agencji:

W opinii ekspertów klinicznych obecna liczna chorych w Polsce w ocenianym wskazaniu wynosi ok. 65-67 tys. chorych. Rocznie dochodzi 4-4,5 tys. nowych pacjentów w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów w zakresie liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją są skrajnie różne. Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie wartości wskazywanych przez ekspertów wynosi od ok. 6,5 tys. do ok. 58,5 tys. osób rocznie.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (https://www.pta.med.pl/),
- Guidelines International Network (http://www.g-i-n.net/),
- National Institute for Health and care Excellence (https://www.nice.org.uk/),
- National Health and Medical Research Council (https://www.nhmrc.gov.au/);
- Prescrire International (http://english.prescrire.org/en);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (http://kce.fgov.be);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (https://www.sign.ac.uk/),
- Trip DataBase (https://www.tripdatabase.com/).
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.
- Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21 maja 2021 r. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych z ostatnich 5 lat.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 5 dokumentów dotyczących leczenia astmy: polskie PTA 2019, międzynarodowe GINA 2021 i ERS/ATS 2019 oraz brytyjskie NICE 2021 i BTS/SIGN 2019 .

W wytycznych wskazuje się, że w przypadku braku osiągnięcia odpowiedniej kontroli choroby pomimo stosowania średnich dawek ICS+LABA zalecane jest zastosowanie:

- wysokich dawek ICS-LABA (GINA 2021, NICE 2021, BTS/SIGN 2019),
- dodanie do średnich dawek ICS-LABA terapii dodatkowych takich jak:
    - leki z grupy LAMA (tiotropium w osobnym inhalatorze – wytyczne PTA 2019, NICE 2021, GINA 2021 (dotyczy pacjentów ≥6 lat), BTS/SIGN 2019, ERS/ATS 2019) lub w ramach jednego inhalatora u pacjentów ≥18 lat, u których nie osiągnięto odpowiedniej kontroli choroby pomimo stosowania średnich/wysokich dawek ICS+LABA: beklometazon/formoterol/glikopironium, flutykazon furoinian/wilanterol/umeklidynium, indakaterol/mometazon furoinian/glikopironium (wytyczne GINA 2021)),
    - teofilina (NICE 2021, BTS/SIGN 2019),
    - leki z grupy LTRA, jeśli nie wdrożono wcześniej (wytyczne BTS/SIGN 2019),
    - azytromycyna (u pacjentów z potwierdzoną astmą z fenotypem eozynofilowym i nieeozynofilowym, GINA 2021).

Ponadto, u pacjentów po ocenie fenotypu i braku kontroli astmy przy stosowaniu leczenia 4. i 5. stopnia rekomendowane jest zastosowanie leków biologicznych tj. omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab (GINA 2021, PTA 2019, ERS/ATS 2019, BTS/SIGN 2019) lub dupilumab (GINA 2021, ERS/ATS 2019).

Jako ostatnią opcję leczenia wytyczne wymieniają dodanie do terapii doustnych kortykosteroidów. W wytycznych GINA 2021 podkreślono, iż terapia ta często związana jest ze znacznymi skutkami ubocznymi i powinna być wdrażana po wykluczeniu innych czynników przyczyniających się do słabej kontroli choroby, a także wykluczeniu innych terapii dodanych, w tym leków biologicznych, o ile są dostępne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTA 2019 (polskie) Konfl kt interesów: autorzy zdeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: brak informacji	**Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnozy i terapii astmy oskrzelowej trudnej do kontroli o ciężkim nasileniu (zalecenia oparte na wytycznych GINA 2018).** W przypadku braku kontroli choroby po zastosowaniu terapii rekomendowanych 4. stopnia wg zaleceń GINA (tj. co najmniej umiarkowane lub wysokie dawki ICS+LABA) pacjent powinien zostać skierowanych do specjalistycznego ośrodka w celu oceny zasadności włączenia dodatkowego leczenia. Proponowane schematy terapii dodatkowej obejmują: **tiotropium (LAMA), anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) czy przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi IL-5 (benralizumab).** Innymi metodami są schematy leczenia oparte na liczbie eozynofilów w plwocinie i termoplastyka oskrzeli. Jako ostatnią opcję leczenia rozważa się dodanie **doustnych kortykosteroidów** (≤ 7,5 mg /dobę) prednizonu lub odpowiednika. Kolejność zalecanych metod intensyf kacji terapii jest jasna i wynika bezpośrednio ze znacznego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywoływanych doustnych kortykosteroidami. *Siła zaleceń: nie dotyczy*
Wytyczne zagraniczne	
GINA 2021 (międzynarodowe) Konfl kt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji	**Wytyczne dotyczące leczenia i zapobiegania astmie u pacjentów dorosłych** W wytycznych przedstawiono postępowanie w leczeniu **5. stopnia** osób, u których obserwuje się przetrwanie objawów lub zaostrzenie choroby pomimo dobrej techniki inhalacji oraz przestrzegania zaleceń leczenia 4. stopnia (zalecenia te dot. stosowania ICS w niskiej dawce lub ICS w średniej dawce z LABA, jeżeli to konieczne można dodać również lek z grupy SABA (betamimetyki wziewne krótkodzialające: salbutamol (albuterol) lub terbutalina). Proponowane schematy terapii 5. stopnia obejmują: • **wysokie dawki ICS-LABA** - skojarzenie wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów oraz betamimetyków wziewnych długodziałających, może być rozważane u dorosłych i osób dorastających, niemniej jednak zwiększenie dawek wziewnych kortykosteroidów generalnie wiąże się z niewielka dodatkową korzyścią (poziom dowodów: A), zwiększa się natomiast ryzyko skutków ubocznych. Wysokie dawki są rekomendowane tylko na okres 3-6 miesięcy, w przypadku gdy kontrola astmy nie może być osiągnięta poprzez zastosowanie ICS w średnich dawkach w skojarzeniu z LABA i/lub z zastosowaniem trzeciego leku (np. lek przeciwleukotrienowy (LTRA)) lub teofiliny o przedłużonym uwalnianiu (metyloksantyny) (poziom dowodów: B),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• dodanie do ICS-LABA: **LAMA** (długodziałający antagonista receptorów muskarynowych) – w osobnym inhalatorze (**tiotropium**), u pacjentów w wieku ≥6 lat lub w ramach jednego inhalatora, u pacjentów ≥18 lat (**beklometazon/formoterol/glikopironium, flutykazon furoinian/umeklidynium/wilanterol, indakaterol/glikopironium/mometazon furoinian**). u których astma nie jest dobrze kontrolowana poprzez skojarzenie średnich lub wysokich dawek ICS-LABA. Dodanie LAMA do ISC-LABA daje pewną poprawę funkcji płuc (poziom dowodów: A), ale nie objawów. • dodanie do średnich lub wysokich dawek ICS/LABA: **azytromycyny** (trzy razy w tygodniu) – zalecane u pacjentów dorosłych z przetrwałymi objawami astmy pomimo stosowania wysokich dawek ICS-LABA. Zmniejsza liczbę zaostrzeń astmy, u pacjentów z przetrwałymi objawami astmy z potwierdzonym fenotypem eozynofilowym lub nieeozynofilowym, pomimo stosowania średnich/wysokich dawek ICS-LABA i u pacjentów z przetrwałymi objawami astmy pomimo stosowania wysokich dawek ICS-LABA (poziom dowodów: B), • po ocenie fenotypu i braku kontroli astmy przy zastosowaniu leczenia 4. i 5. stopnia dodanie: – leku skierowanego przeciwko immunoglobulinie E (**omalizumab**) – u pacjentów ≥6 r.ż. z umiarkowaną lub ciężką postacią astmy alergicznej, która nie jest kontrolowana poprzez leczenie 4-5. stopnia wg GINA (poziom dowodów: A), – leku skierowanego przeciwko interleukinie 5/przeciwko receptorowi dla interleukiny 5 (w wytycznych wymieniono: **mepolizumab (≥6 r.ż.), reslizumab (≥18 r.ż.) i benralizumab (≥12 r.ż.))** – u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia 4-5 stopnia wg GINA (poziom dowodów: A), – leku skierowanego przeciwko receptorowi dla interleukiny 4 (**dupilumab**) – u pacjentów ≥12 r.ż. z ciężką astmą typu 2 lub wymagających leczenia podtrzymującego doustnymi kortykosteridami (poziom dowodów: A), • leczenie oparte o wyniki badania plwociny – u dorosłych pacjentów z przetrwałymi objawami astmy i/lub zaostrzeniami astmy pomimo stosowania wysokich dawek (ICS) kortykosteroidów wziewnych lub leczenia skojarzonego (ICS-LABA) kortykosteroid wziewny i betamimetyk wziewny, długodziałający, leczenie może być **dopasowane w oparciu o poziom eozynofili w plwocinie (>3%). W ciężkiej postaci astmy takie postępowanie prowadzi do zredukowania liczby zaostrzeń i/lub zmniejszenia dawek (ICS) wziewnych kortykosteroidów (poziom dowodów: A),** • **termoplastyka oskrzeli** – może być rozważana u niektórych pacjentów z ciężką postacią astmy (poziom dowodów: B), • dodanie do leczenia **niskich dawek kortykosteroidów doustnych (OCS)** – może być skuteczne u niektórych osób dorosłych z ciężką postacią astmy (poziom dowodów: D) ale często związane jest ze znacznymi skutkami ubocznymi (poziom dowodów: A). Powinno więc być rozważone tylko u osób dorosłych ze słabą kontrolą objawów astmy i/lub częstymi jej zaostrzeniami, w przypadku prawidłowej techn ki wykonywanych inhalacji oraz przestrzegania zaleceń leczenia 5. stopnia wg GINA oraz po wykluczeniu innych czynników przyczyniających się do słabej kontroli choroby oraz wykluczeniu innych terapii dodanych, w tym leków biologicznych o ile są dostępne i o ile na nie stać pacjenta, • **terapia podtrzymująca ICS/LABA (formoterol) przy użyciu jednego inhalatora (terapia MART**) - nie ma bezpośrednich dowodów na rozpoczęcie leczenia MART u pacjentów otrzymujących dodatkowe leczenie, takie jak LAMA lub terapia biologiczna, ale zmiana terapii z leczenia MART na standardowe ICS-LABA plus w razie potrzeby SABA może zwiększać ryzyko zaostrzeń. *Siła zaleceń:* *Poziom dowodów:* *A – dowody naukowe pochodzą z punktów końcowych dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych, które dostarczają spójnych wyników w populacji dla których sporządzono rekomendację. Kategoria A wymaga odpowiedniej liczby badań obejmujących odpowiednią liczbę pacjentów.* *B – dowody naukowe pochodzą z punktów końcowych badań interwencyjnych, które obejmują tylko ograniczoną liczbę pacjentów, analizę post-hoc lub analizę w podgrupie z randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz obejmujących randomizowane badania kliniczne. Ogólnie, kategoria B dotyczy dowodów naukowych pochodzących z kilku niewielkich RCTs, które zostały przeprowadzone w populacji pacjentów, która różni się od populacji docelowej, której dotyczy rekomendacja lub otrzymane wyniki z badań nie są niespójne* *C – dowody pochodzą z badań nierandomizowanych/obserwacyjnych.* *D – opinia panelu ekspertów.*
NICE 2021 **(brytyjskie)** Konfl kt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji	**Wytyczne dla pacjentów bez kontroli choroby przy obecnie stosowanym leczeniu. Opis wytycznych ograniczono do zaleceń dotyczących populacji dorosłych (w wieku 17 lat i starszych)** Jeśli astma nie jest dobrze kontrolowana przy stosowaniu umiarkowanej dawki ICS w skojarzeniu z LABA (jako schematu MART lub schematu ze stałą dawką), z lub bez LTRA, należy rozważyć: • **zwiększenie ICS do wysokiej dawki** (to leczenie powinno być zaoferowane jako część schematu o ustalonej dawce z SABA jako terapią doraźną) lub • próba dodania leku np. długo działającego antagonisty receptora muskarynowego **(LAMA)** lub **teofiliny.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	MART - terapia podtrzymująca i doraźna, jest to forma skojarzenia ICS i LABA w jednym inhalatorze, zawierającym zarówno ICS jak i szybko działające LABA, do stosowania zarówno w codziennej terapii podtrzymującej, jak i w terapii doraźnej, gdy wymagane jest złagodzenie symptomów choroby; dostępny jest tylko w skojarzeniu ICS i LABA, w którym lek z grupy LABA jest lekiem szybko działającym (np. formoterol). *Siła rekomendacji: nie dotyczy*
ERS/ATS 2019 **(europejskie/ amerykańskie)** Konfl kt interesów: wszyscy członkowie panelu ujawnili swoje konflikty interesów Źródło finansowania: brak informacji	**Wytyczne dotyczące leczenia ciężkiej postaci astmy. Panel ekspertów sugeruje:** • zastosowanie terapii **anty-IL5 (mepolizumab, reslizumab i benralizumab)** jako terapii dodanej (add-on) u dorosłych pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową oraz u pacjentów z ciężką postacią astmy zależnej od kortykosteroidów. (siła rekomendacji: warunkowa, jakość dowodów: różna w zależności od terapii). Wynik eozynofilii we krwi na poziomie ≥150/µl, może być sygnałem do rozpoczęcia terapii anty-IL5, u pacjentów dorosłych z ciężką astmą i wcześniejszymi zaostrzeniami choroby. (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska). Wartość eozynofilii we krwi na poziomie ≥260/µl u pacjentów z astmą alergiczną >12 r.ż., może wskazywać na wyższe prawdopodobieństwo, że zastosowanie leczenia anty-IgE odniesienie większe korzyści. (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska), • wynik FeNO na poziomie ≥19,5 ppb może służyć do zidentyfikowania pacjentów >12 r.ż. z ciężką alergiczną postacią astmy, u których zastosowanie terapii anty-IgE przyniesie większe korzystki z leczenia. (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska); • dla dzieci, młodych dorosłych i dorosłych pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą, pomimo zastosowania zaleceń 4. i 5. stopnia ścieżki terapeutycznej według zaleceń GINA lub pomimo zastosowania terapii stopnia 5. według NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program), panel ekspertów rekomenduje **dodanie do terapii tiotropium (LAMA).** (siła rekomendacji: silna; jakość dowodów: umiarkowana), • podjęcie próby **leczenia makrolidami** w celu zmniejszenia zaostrzenia objawów astmy u dorosłych pacjentów, u których pomimo zastosowania leczenia zgodnie z 5. stopniem ścieżki terapeutycznej według GINA/NAEPP, u pacjenta występują nadal uporczywe symptomy lub choroba jest niekontrolowana. Panel ekspertów sugeruje, aby nie stosować przewlekle leczenia makrolidami u dzieci i młodzieży z ciężką niekontrolowaną astmą. (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska), • zastosowanie **dupilumabu** u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową oraz u pacjentów z ciężką zależną od kortykosteroidów astmą bez względu na poziom eozynofilii we krwi. (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska). *Jakość dowodów:* *Oceny dotyczące jakości dowodów były dokonywane przez członków Task Force i zostały zatwierdzane przez metodologów z European Respiratory Society.* *Siła rekomendacji:* *Silna - wydana w przypadku, kiedy panel ekspertów był pewny, że korzyści z leczenia przewyższają niepożądane skutki leczenia (lub odwrotnie w przypadku rekomendacji przeciwko stosowaniu jakiejś interwencji),* *Warunkowa - wydana w przypadku, kiedy panel ekspertów nie był pewien czy korzyści z zastosowanego leczenia przeważają nad niepożądanymi skutkami leczenia (lub odwrotnie w przypadku rekomendacji przeciwko stosowaniu jakiejś interwencji). Powody braku pewności mogły być następujące: niska lub bardzo niska jakość dowodów naukowych, lub też populacja w danym badaniu nie spełniała w sposób jednoznaczny kryteriów ciężkiej astmy wg ERS/ATS.*
BTS/SIGN 2019 **(brytyjskie)** Konfl kt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji	**Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu i diagnostyce astmy. W ramach opisu niniejszych wytycznych ograniczono się do opisu zaleceń dotyczących terapii stosowanych w celu kontroli choroby u dorosłych pacjentów.** • W przypadku gdy po zastosowaniu niskich dawek ICS-LABA nie uda się osiągnąć kontroli choroby należy*: – zwiększyć dawkę ICS z niskiej na średnią (siła rekomendacji D, jakość dowodów 4), – rozważyć dodanie do terapii LTRA. (siła rekomendacji: D, jakość dowodów 1++), • Należy rozważyć zastosowanie terapii MART u dorosłych pacjentów, u których wystąpiły ataki astmy na średniej dawce ICS lub ICS/LABA (siła rekomendacji: A, jakość dowodów: 1++); • Jeżeli po zastosowaniu średniej dawki ICS w skojarzeniu z LABA lub LTRA nie udało się osiągnąć kontroli choroby należy rozważyć: – zwiększenie **dawki ICS do wysokiej** u dorosłych pacjentów, – do terapii dodać **LTRA** (jeśli nie wdrożono wcześniej), – u dorosłych pacjentów dodać **tiotropium (LAMA)** lub – dodać **teofilinę** (siła rekomendacji dla całego punktu: D, jakość dowodów dla całego punktu: 1+/1++). • W przypadku niewiekiej grupy pacjentów, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby pomimo zwiększenia dawki ICS ze średniej na wysoką, należy zastosować doustne kortykosteroidy w najniższej dawce zapewniając kontrolę choroby. Pacjenci wymagający częstego lub ciągłego stosowania doustnych kortykosteroidów powinni pozostać pod opieką specjalistycznego ośrodka leczenia astmy*.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy doustne w dużych dawkach można rozważyć zastosowanie omalizumabu, reslizumabu lub benralizumab (siła rekomendacji: B, jakość dowodów: 1++//2++) lub mepolizumabu (siła rekomendacji: A, jakość dowodów: 1+). ** Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne* *<u>Siła rekomendacji</u>:* *A – dowody pochodzące z co najmniej jednej metaanalizy, przeglądu systematycznego lub badania RCT o jakości 1++, i dotyczące bezpośrednio populacji docelowej lub zbiór dowodów pochodzących głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio dotyczących populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników;* *D – dowody ocenione na 3 lub 4, lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 2+* *<u>Jakość dowodów</u>:* *1++ - wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego,* *1+ - dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego;* *2+ - dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędów i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że istnieje związek przyczynowy;* *3 – badania typu opis przypadku, seria przypadków;* *4 – opinie ekspertów*

Skróty: ATS – American Thoracic Society, BTS – British Thoracic Society, ERS – European Respiratory Society, GINA – Global Initiative for Asthma, ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids), LABA – długo działające beta2-mimetyki (ang. long acting beta agonist), LTRA - leki przeciwleukotrienowe (ang. leukotriene receptor antagonist), MART – terapia podtrzymująca i doraźna, z tego samego inhalatora (ang. maintenance and reliever therapy), NAEPP - National Asthma Education and Prevention Program, NICE - The National Institute for Health and Care Excellence, OCS – doustne gl kokortykosteroidy (ang. oral corticosteroids), PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję na temat stosowania produktu leczniczego Trimbow w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Rodzaj technologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów) w ocenianym wskazaniu	• *ICS + LABA + LAMA (40%)* • *wysokie dawki ICS/LABA (5%)* • *ICS + LABA + LTRA (15%)* • *ICS + LABA + LAMA + LTRA (10%)* <u>Komentarz</u> *W przypadkach niekontrolowanej choroby zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej zalecana jest intensyfikacja leczenia, która w przypadku braku odpowiedniej kontroli choroby pomimo stosowania ICS (w dużych dawkach) oraz LABA obejmuje dodanie tzw. terapii dodatkowych (add on therapy). Opcją preferowaną w takich przypadkach są leki z grupy LAMA, ze względu na wziewną drogę podania, udowodnioną skuteczność oraz stosunkowo niskie ryzyko zdarzeń niepożądanych. Jedynym zarejestrowanym w leczeniu astmy lekiem z grupy LAMA jest tiotropium. Natomiast leki z grupy ICS/LABA traktowane są równorzędnie przez wytyczne praktyki klinicznej (żadne wytyczne nie wskazują preparatu preferowanego). Można zatem przyjąć, że najskuteczniejszą opcją w analizowanej populacji jest terapia złożona ICS/LABA + TIO.* *Standardem postępowania u pacjentów z populacji docelowej wg wytycznych praktyki klinicznej powinna być terapia ICS/LABA + LAMA, przy czym aktualnie w warunkach polskich żaden preparat z grupy LAMA nie podlega finansowaniu ze środków publicznych w leczeniu astmy. Refundacją objęte są wyłącznie preparaty z grupy ICS/LABA (najczęściej stosowany FP/SAL), natomiast lek z grupy LAMA (tiotropium – jedyny zarejestrowany w leczeniu astmy) chorzy zmuszeni są do zakupu ze środków własnych. Jednak w wielu przypadkach, pacjenci rezygnują z zakupu leku z grupy LAMA i kontynuują suboptymalną terapię (ICS/LABA) lub korzystają z innych leków, w tym podawanych doustnie, obarczonych większą liczbą działań niepożądanych a często także słabą skutecznością.*	• *wysokie dawki ICS/LABA (70%)* • *ICS + LABA + LTRA (10%)* • *ICS + LABA + LAMA + LTRA (5%)* • *ICS + LABA + LAMA (5%)* • *leczenie biologiczne ciężkiej astmy oskrzelowej (5%)*	*Opcjonalną technologią jest zastosowanie sterydu wziewnego (ICS) w dużej dawce w połączeniu z długo działającym beta mimetykiem (LABA).* *Dodatkowo na rynku są 4 leki sterydowe w różnych postaciach konfekcjonowane pojedynczo lub w połączeniu z formoterolem lub salmeterolem (LABA). LABA występują też w pojedynczych preparatach. Jednocześnie na rynku dostępnych jest bardzo dużo preparatów generycznych.*
Istotne klinicznie punkty końcowe	• *FEV1 (czynność płuc)* • *PEF (czynność płuc)* • *SGRQ (jakość życia)* • *AQLQ-S (jakość życia)* • *ACQ-7 (kontrola objawów)* • *Zaostrzenia (kontrola objawów)*	• *FEV1 – zmiana vs wartości wyjściowej* • *Punktacja w kwestionariuszu ACQ (Asthma Control Questionnaire)* • *Punktacja w kwestionariuszu ACT (Asthma Control Test)* • *Redukcja rocznego wskaźnika częstości zaostrzeń*	*Ilość zaostrzeń astmy w ciągu roku*

Rodzaj technologii	**Prof. Karina Jahnz-Różyk** Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	**Prof. Ewa Czarnobilska** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	**Dr hab. n. med. Robert Kieszko** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	• *FEV1 – poprawa o 230 ml* • *PEF – poprawa o 19 ml* • *SGRQ – poprawa o 4 pkt* • *AQLQ-S – poprawa ≥0,5 pkt* • *ACQ-7 – poprawa ≥0,5 pkt*	• *FEV1 – wzrost wartości o 100 ml* • *Punktacja w kwestionariuszu ACQ – obniżenie wartości punktacji o 0,5 punktu* • *Punktacja w kwestionariuszu ACT – wzrost wartości punktacji o 3 punkty – dorośli, 2 punkty – osoby w wieku 12-18 lat* • *Redukcja wskaźnika o 20-40% dla danego schematu leczenia*	*Poprawa w zakresie parametrów czynnościowych układu oddechowego, skala duszności.*
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	• *Obecnie żaden preparat z grupy LAMA nie podlega refundacji w warunkach polskich, wobec czego chorzy wymagający terapii złożonej ICS/LABA + LAMA zmuszeni są do zakupu leku z grupy LAMA ze środków własnych (ICS/LABA są finansowane ze środków publicznych).* • *W wielu przypadkach chorzy rezygnują z zakupu leku z grupy LAMA i kontynuują nieskuteczną terapię preparatem ICS/LABA lub terapia jest intensyfikowana poprzez dodanie innych leków (niż lek z grupy LAMA), np. leków doustnych, często obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.* • *Istotnym utrudnieniem jest także fakt, że terapia złożona ICS + LABA + LAMA w warunkach polskich podawana jest z co najmniej dwóch różnych urządzeń do inhalacji, co utrudnia pacjentom zachowanie adherence (stosowanie zalecanej terapii) oraz compliance (stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania). Jednocześnie warto podkreślić, że zarówno organizacje jak i towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką chorób płuc zgodnie podkreślają, iż uproszczenie schematów dawkowania poprawia nie tylko komfort pacjenta, ale przede wszystkim znacząco przyczynia się do poprawy adherence oraz compliance, dzięki czemu możliwe jest osiągnięcie lepszych efektów terapeutycznych, w tym przede wszystkim uzyskanie kontroli objawów choroby* • *Kolejnym wyzwaniem terapeutycznym dotyczącym tej grupy pacjentów jest prawidłowa obsługa techniczna inhalatora i dobowa liczba podań leku. Część pacjentów nie ma kontroli objawów choroby w wyniku nieprawidłowego użycia inhalatora oraz pomijania dawek w ciągu doby. Autorzy raportu „NFZ o zdrowiu. Astma" wyraźnie wskazują na niezwykle niski poziom adherence oraz compliance wśród polskich pacjentów z astmą.*	*Stosowanie terapii wziewnej zawierającej wGKS, LABA, LAMA z 2 lub 3 inhalatorów, co powoduje problemy ze stosowaniem się pacjentów do zaleceń.* *Błędy popełniane przez pacjentów przy zastosowaniu terapii z różnych inhalatorów.* *Problemy z redukcją wysokich dawek wGKS przy zastosowaniu terapii trójlekowej w schemacie wGKS + LABA/LAMA.* *Skutki uboczne miejscowe i systemowe przewlekłego stosowania dużych dawek wGKS.*	*Aktualnie dostępne opcje leczenia zakładają zastosowanie dużych dawek sterydów wziewnych, które to mają już odczuwalne przez pacjenta działania systemowe.*

Rodzaj technologii	**Prof. Karina Jahnz-Różyk** Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	**Prof. Ewa Czarnobilska** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	**Dr hab. n. med. Robert Kieszko** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	• *Objęcie refundacją ocenianą technologię z uwagi na fakt, że zarówno organizacje, jak i towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką chorób płuc zgodnie podkreślają fakt, iż uproszczenie schematów dawkowania (np. poprzez redukcję liczby inhalatorów) poprawia nie tylko komfort pacjenta, ale przede wszystkim znacząco przyczynia się do poprawy adherence oraz compliance, dzięki czemu możliwe jest osiągnięcie lepszych efektów terapeutycznych, w tym przede wszystkim uzyskanie kontroli objawów choroby.* • *Dodatkowo na podstawie danych polskich pochodzących z raportu „NFZ o zdrowiu. Astma" wynika, że osoby, które nie stosują się do zaleceń i nie przyjmują regularnie leków podtrzymujących mają większe ryzyko utracenia kontroli nad symptomami choroby. Dane te wyraźnie wskazują na niski poziom compliance w warunkach polskich wynikający m.in z mnogości inhalatorów koniecznych do podania leków, liczby pojedynczych podań oraz konieczności kilkukrotnego przyjmowania inhalacji w ciągu doby.* • *Finansowanie ze środków publicznych ocenianej interwencji „ Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór, 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1, poj. 180 dawek" może stanowić nową możliwość terapeutyczną, dając tym samym szansę na zwiększenie kontroli astmy, w tym także tych nie spełniających kryteriów włączenia leczenia biologicznego.*	*Szersza dostępność produktów wGKS/LABA/LAMA w jednym inhalatorze dla chorych na astmę.* *Objęcie refundacją produktów z LAMA w astmie.* *Szerszy dostęp pacjentów do edukacji w zakresie technik inhalacyjnych.*	*Korzystną dla pacjentów opcją byłaby możliwość zastosowania terapii trójlekowej z LAMA, z zastosowaniem średnich dawek sterydów wziewnych*
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	*Proponowana do potencjalnego objęcia refundacją moc dawki początkowej produktu leczniczego Trimbow (87/5/9mikrogramów) zawiera średnią dawkę GKS wziewnego, co może okazać się niewystarczające dla uzyskania kontroli astmy ciężkiej. Jednocześnie zaś w CHPL znajdujemy zapis o zasadności podawania tej terapii trójlekowej chorym na astmę ciężką, u których pomimo stosowanie średnich dawek GKS wziewnych wystąpiło jedno lub dwa zaostrzenia w ostatnim roku obserwacji. Ocena zasadności wdrożenia tej terapii będzie w znacznej mierze zależna od postrzegania ciężkości choroby przez lekarza i spersonalizowanego podejścia do konkretnego pacjenta.* *Poza tym innych problemów nie dostrzegam.*	*Problem z właściwą techniką inhalacji u części pacjentów – koordynacja uwolnienia dawki z wykonaniem wdechu.*	*Nie znajduję potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technoogii.*
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	*Nie widzę.*	*Zastosowanie schematu wGKS/LABA/LAMA na 3 stopniu intensywności leczenia wg GINA.*	*Wskazana technologia ma uzasadnienie stosowania w 5 stopniu leczenia astmy oskrzelowej. Użycie wnioskowanej technologii w innych wskazaniach byłoby niezasadne.*

Rodzaj technologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
		Zastosowanie technologii u chorych, gzie wystąpiło łagodne nasilenie objawów bez zaostrzenia astmy w poprzednim roku. *Odraczanie kierowania chorych do leczenia biologicznego astmy.*	
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	*Pacjenci chorzy na astmę ciężką, u których współistnieje przewlekła obturacyjna choroba płuc, a także pacjenci nie spełniający kryteriów do leczenia biologicznego*	*Pacjenci ze współistnieniem astmy i POCHP;* *Brak kontroli astmy – pacjenci z objawami choroby pomimo intensywnego leczenia farmakologicznego;* *Częste zaostrzenia choroby, częste infekcje układu oddechowego;* *Postępujące zmniejszenie się wydolności układu oddechowego.*	*Nie znam takich danych.*
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	*Chory na astmę ciężką, wymagający wysokich dawek GKS wziewnych i nie odpowiadających na leczenie cholinolitykami.*	*Chorzy na astmę ciężką, którzy powinni zostać skierowani do leczenia biologicznego.*	*Nie znam takich danych.*

Skróty: ACQ – kwestionariusz do oceny kontroli objawów (ang. *Asthma Control Questionnaire*), AQLQ-S – kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. *Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire*), BDP/FORM – beklometazon oraz formoterol, DDD – Dawka Dobowa Definiowana (ang. *Daily Defined Dose*), DPI – inhalator proszkowy jednodawkowy (ang. *dry powder inhaler*), FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume*), FP/SAL - flutykazonu propionian oraz salmeterol, ICS/wGKS – wziewne kosrtykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*), LABA – długo działające beta2-minetyki (ang. *long acting beta agonists*), LTRA – leki przeciwleukotrienowe (ang. *leukotriene receptor antagonist*), MF/IND – mometazonu furoinian oraz indakaterol, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, PEF – szczytowy przepływ wydechowy (z ang. *peak expiratory flow*), SGRQ – kwestionariusz oceniający jakość życia (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*)

3.5. **Refundowane technologie medyczne**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy refundowanych jest szereg produktów leczniczych, zarówno w ramach refundacji aptecznej, jak i w ramach programu lekowego (Dz. URZ. Min. Zdr. 2021.12). Poniżej przedstawiono substancje czynne refundowane w ramach różnych grup limitowych w astmie.

Tabela 10. Lista substancji czynnych refundowanych w leczeniu astmy

Rodzaj preparatu		Substancja czynna	Grupa limitowa
Refundacja apteczna			
Preparat jednoskładnikowy	ICS	Budesonidum	• 200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole • 200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach • 200.3 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach • 200.4 – Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach
		Ciclesonidum	• 200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole
		Fluticasonum (lub Fluticasoni propionas)	• 200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole • 200.3 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach • 200.4 – Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach
		Mometasonum	• 200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładn kowe - proszki i aerozole
	LABA	Formoterolum	• 198.0 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe
		Salmeterolum	• 198.0 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe
	SABA	Fenoterol	• 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu
		Salbutamol	• 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu • 197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego
	SAMA	Ipratropii bromidum	• 201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu
	LTRA	Montelukastum	• 204.0 – Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych
	ksantyny	Theophyllinum	• 203.0 – Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu
	OCS	Prednisonum	• 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison
		Prednisolonum	• 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon
		Methylprednisolonum	• 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon
		Triamcinolonum	• 82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon
Preparaty dwuskładn kowe	ICS/LABA	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	• 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach

Rodzaj preparatu		Substancja czynna	Grupa limitowa
			• 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach • 199.3 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach
		Budesonidum + Formoterolum (lub Formoteroli fumaras dihydricus)	• 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach • 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach • 199.3 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach
		Beclometasonum + Formoterolum	• 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach • 199.3 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach
	SABA+SAMA	Fenoterolum + Ipratropii bromidum	• 201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu
Refundacja w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej Ige zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”			
Preparaty jednoskładnikowe	Leki biologiczne	Omalizumabum	• 1102.0, Omalizumabum
		Mepolizumabum	• 1167.0, Mepolizumab
		Benralizumabum	• 1199.0, Benralizumab

Skróty: ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids), LABA – długo działające beta2-minetyki (ang. long acting beta agonists), SAMA - leki antycholinergiczne o krótkim działaniu, LTRA - leki przeciwleukotrienowe (ang. leukotriene receptor antagonists), OCS – doustne kortykosteroidy (ang. oral corticosteroids), SABA – krótko działające beta2-mimetyki (ang. short acting beta agonists)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Szczegółowe uzasadnienie dotyczące wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdział 5. APD wnioskodawcy). Dodatkowe wyjaśnienia przedstawiono w piśmie dotyczącym niezgodności analiz względem wymagań minimalnych. W tabeli poniżej zestawiono główne argumenty, którymi się posłużono uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

W ramach opisu komparatorów w analizach wnioskodawcy oraz w niniejszej analizie przyjęto następujące założenia:

- produkty złożone z kilku substancji czynnych podawanych z jednego inhalatora będą zapisywane z użyciem symbolu „/”,
- terapie złożone z substancji czynnych podawanych z osobnych inhalatorów będą zapisywane z zastosowaniem symbolu „+”,
- zapis „/+” oznacza, że jest mowa o danych substancjach niezależnie od prezentacji, tj. w postaci produktu złożonego lub oddzielnych inhalatorów.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Schematy trójlekowe: • częściowo refundowane składające się z produktów z grup ICS (średnie dawki), LABA oraz nierefundowanych LAMA (tiotropium/ umeklidynium/ glikopironium): o ICS (dawki	*Wytyczne kliniczne wymieniają także leki z grupy antagonistów receptora leukotrienowego, do których należy refundowany w Polsce montelukast* [redacted]*. Dodanie do schematu leczenia ICS (średnie dawki)*	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z brakiem kontroli astmy w przypadku stosowania ICS w średnich dawkach oraz LABA, oprócz przyjętych przez wnioskodawcę schematów leczenia, można zastosować również zwiększenie dawki ICS w ramach terapii złożonej z ICS i LABA (GINA 2021, NICE 2021, BTS/SIGN 2019). Ponadto wytyczne wskazują również na możliwość dodania teofiliny do schematu składającego się z średniej

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
średnie)/LABA + LAMA, ○ ICS (dawki średnie) + LABA + LAMA, ○ ICS (dawki średnie) + LABA/LAMA, • w pełni refundowanych: ICS (dawki średnie)/LABA + LTRA (montelukast; grupa limitowa 204.0)	*+ LABA leku z grupy antagonistów receptora leukotrienowego stanowi więc działanie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej oraz aktualnymi metodami leczenia astmy w Polsce. Dodatkowo, strategia ta jest w pełni refundowana.* *(…) biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazanie, mechanizm działania, status refundacyjny oraz wyniki ankiety skierowanej do ekspertów za najodpowiedniejszy lek w stosowany w połączeniu z ICS (średnie dawki) i LABA, stanowiący komparator dla Trimbow® uznano refundowany montelukast. (…)* *Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania ICS i LABA w ramach leczenia podtrzymującego rekomendowane jest wprowadzenie dodatkowo do strategii terapeutycznej długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (LAMA) - głównie tiotropium, szczególnie u pacjentów z zaostrzeniami w wywiadzie. Co ważne, działanie to stanowi opcję preferowaną, rekomendowaną przez Światową Inicjatywę na Rzecz Zwalczania Astmy (ang.* Global Initiative for Asthma*, GINA), a więc wytyczne, które stanowią podstawę praktyki klinicznej w zakresie leczenia astmy w również Polsce.* *Żaden z preparatów zawierający tiotropium, umeklidynium, aklidynium czy glikopironium nie jest refundowany w Polsce we wskazaniu obejmującym astmę. Dodatkowo, w Polsce preparaty zawierające aklidynium nie są refundowane w żadnym wskazaniu, dlatego też zostały wykluczone z grona potencjalnych komparatorów. Spośród wymienionych substancji z grupy LAMA (długo działających antagonistów receptorów muskarynowych) produkt leczniczy zawierający tiotropium (Spiriva Respimat®) jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z ciężką astmą, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń astmy w poprzedzającym roku.* [redacted] *Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, mechanizm działania, zarejestrowane wskazanie, oraz wyniki ankiety skierowanej do ekspertów jako najodpowiedniejszy lek w połączeniu z ICS (średnie dawki) i LABA, stanowiący komparator dla Trimbow® uznano nierefundowane leki z grupy LAMA - tiotropium, glikopironium oraz umeklidynium.* *(…) Dodatkowo, rozważano jako komparatory schematy cechujące się kosztem dawki dobowej w zakresie od najmniejszego do najwyższego z perspektywy NFZ (tj. pominięto schematy, które nie mają niższego lub wyższego kosztu względem uwzględnionych schematów); wszystkie schematy, których zastąpienie przez Trimbow® będzie korzystne finansowo dla pacjenta (obniży wysokość dopłaty).*	dawki ICS i LABA (NICE 2021, BTS/SIGN 2019). Na stosowanie leków z grupy LABA /+ ICS w wysokich dawkach u pacjentów z populacji docelowej wskazali również eksperci ankietowani przez Agencję (rozdział 3.4.2 AWA). Ponadto eksperci wskazali, że lek Trimbow będzie częściowo zastępował stosowanie połączenia ICS w wysokich dawkach i LABA. Ponadto na znaczy udział schematu LABA /+ ICS w wysokich dawkach w leczeniu pacjentów z astmą wskazują zarówno dane NFZ (rozdział 3.3 AWA) oraz [redacted] W związku z faktem, iż leki z grupy LABA, ICS w wysokich dawkach, LABA/ICS w wysokich dawkach oraz teofilina są obecnie finansowane w populacji docelowej, powinny one zostać uwzględnione w analizie jako refundowane komparatory. Warto też nadmienić, że uwzględnienie jako komparatorów wyłącznie schematów, których zastąpienie przez lek Trimbow 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 w znacznym stopniu na podstawie kosztu leczenia jest niezasadne.

Komentarz Agencji:

Zasadność uwzględnienia jako komparatorów dla leku Trimbow schematów składających się z LABA/+ICS w wysokich dawkach i LABA/+ICS w średnich dawkach + teofilina zostało wskazane wnioskodawcy w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wskazano, że *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;

- [redacted]

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 Trimbow® 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).

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);*

[redacted]

- *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).*

Analitycy Agencji pomimo argumentacji wnioskodawcy są zdania, że LABA/+ICS w wysokich dawkach i LABA/+ICS w średnich dawkach + teofilina powinny zostać uwzględnione jako komparatory dla leku Trimbow (argumenty przedstawiono w Tabela 11).

Dodatkowo należy podkreślić, iż leki z grupy LAMA, glikopironium i umeklidynium, w skojarzeniu z ICS w średnich dawkach i LABA przyjęte jako komparator przez wnioskodawcę, oraz połączenia w jednym inhalatorze leków LAMA/LABA, w skojarzeniu z ICS w średnich dawkach również przyjęte jako komparator, nie są aktualnie zarejestrowane przez EMA do stosowania w astmie. Ich zarejestrowane wskazania dotyczą leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Wytyczne GINA 2021 jako rekomendowany lek z grupy LAMA, dodawany do średnich dawek ICS/LABA, w populacji pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną astmą przy stosowaniu średnich dawek ICS/LABA, wymieniają tiotropium (dla pacjentów w wieku ≥6 lat). Jest to jedyny lek z grupy LAMA (stosowany pojedynczo w inhalatorze) zarejestrowany przez EMA w leczeniu astmy.

Wytyczne GINA 2021 rekomendują również w populacji pacjentów (≥18 lat), z niewystarczająco kontrolowaną astmą przy stosowaniu średnich/wysokich dawek ICS/LABA, włączenie leków z grupy ICS/LABA/LAMA (podawane w jednym inhalatorze) tj. beklometazon/formoterol/glikopironium (wnioskowana technologia lekowa), flutykazon furoinian/wilanterol/umeklidynium oraz indakaterol/mometazon furoinian/glikopironium.

Schemat złożony indakaterol/mometazon furoinian/glikopironium (lek Enerzair Breezhaler, lek Zimbus Breezhaler) jest zarejestrowany przez EMA w leczeniu astmy, u pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem astmy w poprzednim roku oraz niewystarczającą kontrolą choroby w wyniku podtrzymującego leczenia wysokimi dawkami ICS/LABA. Natomiast schemat flutykazon furoinian/wilanterol/umeklidynium zarejestrowany jest przez EMA jedynie w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Europejska Agencja Leków 25 lutego 2021 wydała negatywną opinię w sprawie rozszerzenia wskazań o leczenie pacjentów z astmą, uzasadniając: *sama poprawa czynności płuc nie wystarczy, aby wykazać, że lek jest odpowiedni do leczenia astmy. Badanie główne nie wykazało wyraźnie, że lek skutecznie ograniczał zaostrzenia astmy lub łagodził objawy. W związku z tym w opinii EMA korzyści płynące ze stosowania leku w leczeniu astmy nie przewyższają ryzyka.* Lek został natomiast zarejestrowany 9 września 2020 r. przez FDA w leczeniu astmy, pacjentów ≥18 lat.

Obecnie w Polsce w leczeniu astmy nie jest refundowany żaden lek z grupy LAMA, ani złożenia stosowane w jednym inhalatorze LAMA/LABA czy LAMA/LABA/ICS.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trimbow (beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych 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.

Kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich [dobowych] dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego	-	-
Interwencja	Trimbow (beklometazon / formoterol / glikopironium, BDP/FORM/G w dawce 100/6/10 µg/2 dawki, 2x dobę)*	-	-
Komparator	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 Refundowane: ICS (dawki średnie)/LABA + LTRA (montelukast)	-	Wybór schematów składających się z produktów z grupy ICS (średnie dawki), LABA oraz LAMA (tiotropium lub umeklidynium lub glikopironium: ICS/LABA + LAMA, ICS + LABA + LAMA, ICS + LABA/LAMA) oraz ICS/LABA + LTRA (montelukast) jako komparatorów dla ocenianej interwencji uznano za niewystarczający. Szczegółowy komentarz w zakresie alternatywnych technologii przedstawiono w rozdz. 3.6.
Punkty końcowe	Skuteczność: • czynność płuc (parametry spirometryczne), w tym: FEV1, PEF, FVC); • kontrola objawów astmy, w tym: • osiągnięcie choroby całkowicie kontrolowanej (np. zgodnie z wytycznymi GINA – w ciągu ostatnich 8 tygodni - 7 tygodni całkowicie kontrolowanych, a także brak zaostrzeń astmy oraz zgłoszeń do izby przyjęć w trybie nagłym i działań niepożądanych	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	związanych ze stosowanym leczeniem); • częstości występowania zaostrzeń (w tym zaostrzeń umiarkowanych i ciężkich); • czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (w tym umiarkowanego i ciężkiego); • częstość stosowania terapii ratunkowej (leków stosowanych doraźnie); • odsetek dni z kontrolą astmy; • odsetek dni całkowicie wolnych od objawów astmy; • nasilenie codziennych objawów astmy; • kontrola astmy mierzona kwestionariuszem: ACQ-7, • jakość życia mierzona kwestionariuszem AF-36 i HAQ. Bezpieczeństwo: • AE/SAE ogółem, • AE/SAE w podziale na stopień ciężkości, • AE ogółem i w podziale na stopień ciężkości prowadzące do zaprzestania terapii, • Zgony.		
Typ badań	Badania randomizowane (RCT) i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej względem komparatora, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne) dedykowane wnioskowanej interwencji.	-	-
Inne	• badania w języku: angielskim i polskim, • wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, • badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z astmą leczeni analizowaną interwencją zgodnie z dawkowaniem zawartym w ChPL Trimbow**, • randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dotyczące interwencji wnioskowanej (w dowolnej postaci – publikacji pełnotekstowych, abstraktów)	• badania, w których interwencję wnioskowaną stosowano: – w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w ChPL Trimbow, – w populacji pacjentów z innymi schorzeniami niż astma (w przypadku badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z różnymi schorzeniami, chorzy z astmą powinni stanowić ponad 50% osób), – w populacji pacjentów, co do których nie podano informacji na temat jednoczesnego/wcześniejszego stosowania ICS+LABA, – w populacji pediatrycznej; • badania, w których – stosowano schematy leczenia z wykorzystaniem niskich lub wysokich dobowych dawek ICS /+ LABA,	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		– nie podano informacji, iż pacjenci stosowali wcześniej schemat ICS/+ LABA, – oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe, – oceniano jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji, – przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, – przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych, – oceniono efektywność kosztową - opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych; – przeprowadzonych w warunkach in vitro, – analizowano jedynie aspekty kosztowe, • opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą).	

* Każda dostarczona dawka (rozpylenie opuszczające ustnik) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku); Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

Skróty: AE - zdarzenia niepożądane *(ang. adverse event),* FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume in 1 second*), ACQ – kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*), FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *Forced Vital Capacity*), PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. *Peak Expiratory Flow*), SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane, SF-36 – kwestionariusz oceny jakości życia (*ang. Short Form Health Survey*), HAQ – kwestionariusz do oceny jakości życia (*ang. Health Related Quality of Life*), ICS - glikokortykosteroidy wziewne, LABA - ß2-mimetyki wziewne długo działające, LAMA - długo-działający antagonista muskarynowy, LTRA - leki przeciwleukotrienowe, BDP/FORM/G - beklometazon / formoterol / glikopironium, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

Z uwagi na brak badań, w których porównano bezpośrednio lek Trimbow z komparatorami wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań klinicznych dla komparatorów. Wśród kryteriów kwalifikacji badań dla komparatorów uwzględniono:

- badania w języku: angielskim i polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z astmą,
- randomizowane badania kliniczne:
    - w przypadku badań obejmujących porównania ICS/+ LABA vs ICS/+ LABA /+ komparator (glikopironium, tiotropium, umeklidynium, montelukast) pod uwagę brano wyłącznie badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,
    - poszukiwano badań, w których wspólnym komparatorem byłby schemat ICS (średnie dawki)/+LABA.

4.1.2. **Ocena strategii wyszukiwania**

Wnioskodawca przeprowadził przegląd opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library w dniach 12.02-8.03.2021 r. (data ostatniego wyszukiwania 8.03.2021 r.). Dodatkowo przeszukano medyczne serwisy internetowe i rejestry badan klinicznych.

Wnioskodawca przeszukał również strony: Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), European Medicines Agency (EMA) oraz Health Canada (HC) w celu odnalezienia opracowań wtórnych.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono również wyszukiwanie na stronach internetowych: Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, URPLWMiPB, EMA, FDA i WHO oraz analizowano ostrzeżenia i środki ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie; w przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu, z udziałem osoby trzeciej).

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 25.05.2021 r. nie zidentyfikowano dodatkowych badań opublikowanych do daty złożenia wniosku, które mogłyby zostać włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową, z przyjętymi komparatorami tj. średnie dawki ISC/+LABA/+LAMA (tiotropium, umeklidynium lub glikopironium) oraz średnie dawki ICS/LABA+LTRA (montelukast), podawanymi za pomocą więcej niż jednego inhalatora, we wnioskowanym wskazaniu.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono 4 badania dotyczące populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą, za pomocą średnich dawek ICS i LABA, w tym:

- jedno badanie pierwotne dotyczące stosowania wnioskowanej technologii lekowej Trimbow:
  - TRIMARAN – badanie RCT, III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Trimbow (BDP/FORM/G, 100/6/10 µg/2 inhalacje, 2x dobę), w porównaniu do BDP/FORM (100/6 µg/2 inhalacje, 2x dobę);
- trzy badania pierwotne dotyczące stosowania ICS w średnich dawkach/+LABA + LAMA (tiotropium) lub LTRA (montelukast):
  - Hoshino 2019 – badanie kliniczne z pseudorandomizacją, trójramienne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BUD/FORM (160/4,5 µg/2 inhalacje, 2x dobę) + TIO (5 µg/dziennie) lub montelukast (podanie doustne, 10 mg/dobę), w porównaniu do BUD/FORM (160/4,5 µg/2 inhalacje, 2x dobę);
  - Hoshino 2016 – badanie RCT, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BUD (400-800 µg/dobę) /LABA (brak informacji o dawce i substancji czynnej) + TIO (5 µg/dobę), w porównaniu do BUD (400-800 µg/dobę) /LABA (brak informacji o dawce i substancji czynnej);
  - Snowise 2013 – badanie RCT, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FP/SAL+ montelukast (250/50 µg/ inhalacja 2x dobę + kapsułka 10 mg), w porównaniu do FP/SAL (250/50 µg/ inhalacja 2x dobę).

Wnioskodawca powołując się na występowanie istotnych różnic w projektach badań, sposobie przedstawienia wyników, a także charakterystyce pacjentów do nich włączonych uznał, że przeprowadzenie porównania pośredniego jest niemożliwe do wykonania. Przeprowadzono jednakże zestawienie wyników z odnalezionych badań spełniających kryterium selekcji, dla wnioskowanej interwencji oraz komparatorów.

Dodatkowo w ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki badań pierwotnych TRIGGER i TRIKSEL. Jednak ze względu m.in. na odmienną od wnioskowanej populacje włączoną do badania TRIGGER (pacjenci z astmą niewystarczająco kontrolowaną pomimo terapii wysokimi dawkami ICS oraz LABA) oraz niezgodne z wnioskowaną technologią podawanie leków BDP/FORM + glikopironium w badaniu TRIKSEL (100/6 µg/2 podania 2x dobę + 20 µg/2x dobę; glikopironium stosowane w osobnym inhalatorze) odstąpiono od prezentacji ich wyników w niniejszej analizie. Szczegółową charakterystykę oraz wyniki powyższych badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 5.2, 5.6, 14.11 i 14.12.

Wnioskodawca nie uznał schematu składającego się z wysokich dawek leków z grupy ICS/+LABA za właściwy komparator dla wnioskowanej technologii lekowej, uzasadniając to „*ponieważ analizowana interwencja zawiera w swoim składzie ekwiwalent średniej dawki ICS, (…) należy wnioskować, że najodpowiedniejszymi technologiami opcjonalnymi będą inne trójskładnikowe połączenia leków (tj. dodanie leku o innym mechanizmie działania do terapii ICS [średnie dawki]+LABA), (…) ponadto zastąpienie terapii zawierającej wysokie dawki ICS przez Trimbow® wymagałyby istotnej modyfikacji schematu leczenia (…)*

Z uwagi że analitycy Agencji uznają schemat wysokie dawki ICS /+ LABA za właściwy komparator przedstawiono wyniki z analizy wnioskodawcy w tym zakresie.

Wnioskodawca w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa leku Trimbow przedstawił również wyniki 3 badań RCT (TRIBUTE, TRINITY oraz TROLOGY) oraz 2 analiz zbiorczych (Scuri 2017 i 2017b, 2018), w których populację włączoną stanowili pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zauważyć należy, że wskazanie to nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, w związku z czym odstąpiono od przedstawiania ich wyników, jednakże odniesiono się do w rozdz. 4.1.6.1 AWA. Szczegółowe charakterystyki oraz wyniki badań TRIBUTE, TRINITY, TROLOGY oraz analiz zbiorczych przedstawiono w AKL wnioskodawcy rozdz. 14.5.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skróconą charakterystykę badań eksperymentalnych włączonych do analizy wnioskodawcy, których wynik przedstawiono w niniejszej AWA. Szczegółowy opis uwzględnionych badań zaprezentowano w rozdz. 14.4 AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
(Trimbow) BDP/FORM/G vs BDP/FORM			
TRIMARAN (NCT02676076) *(publ. główna pełnotekst.: Virchow 2019)* Źródło finansowania: *Chiesi Farmaceutici S.p.A.* Konfl kt interesów: *Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów*	Typ badania: RCT, III fazy, podwójnie zaślepione#, wieloośrodkowe (prowadzone w 171 ośrodkach) Cel badania**:** ocena skuteczność i bezpieczeństwa BDP/FORM/G w porównaniu do BDP/FORM, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich dawek ICS+LABA Hipoteza badawcza: *superiority* Analiza danych: analiza skuteczności: populacja mITT – wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanej terapii i dla których dostępny był co najmniej jeden wynik oceny skuteczności* analiza bezpieczeństwa: wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanej terapii (odpowiada analizie ITT) Randomizacja: 1:1 ,ze stratyfikacją ze względu na kraj pochodzenia Interwencja: BDP/FORM/G w dawce: 100/6/10 µg/2 inhalacji 2x dobę, w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach, przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem Komparator: BDP+FORM w dawce 100/6 µg/2 inhalacji 2x dobę, w postaci aerozolu o bardzo drobnych cząstkach Leczenie ratunkowe: Salbutamolu (SABA), ale nie mógł być stosowany w ciągu 6 godzin przed wizytą.** Okres leczenia: 52 tyg. Okres obserwacji: • faza run-in: 2 tyg. • faza randomizowana: 52 tyg.	Główne kryteria włączenia***: • Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥18 lat i ≤ 75 lat; • Udokumentowana historia astmy przez co najmniej 1 rok, astma zdiagnozowana przed 40 rokiem życia; • astmą niekontrolowana przy pomocy stosowania podwójnej terapii składającą się z średnich dawek ICS (>500 do 1 000 µg dziennej dawki BDP w postaci wziewnej, ale innej niż aerozol o bardzo małych cząstkach lub oszacowanej, klinicznie porównywalnej dawki) w połączeniu z długo działającym lekiem β2 rozszerzającym oskrzela (LABA) w stabilnej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym. Dzienna dawka LABA: pacjenci stosujący formoterol 24 µg lub salmeterol 100 µg lub wilanterol 25 µg lub inną zatwierdzoną dawka LABA klinicznie porównywalną z innymi lekami; • FEV_1 wyrażony jako % wartości należnej <80% przed przyjęciem leku rozszerzającego oskrzela, po odpowiednim wypłukaniu z leków rozszerzających oskrzela, podczas wizyt przesiewowych i randomizacyjnych; • pozytywna odpowiedzi na test odwracalności w badaniu przesiewowym, zdefiniowana jako ΔFEV1> 12% i> 200 ml powyżej wartości wyjściowej 10-15 minut po inhalacji 400 µg salbutamolu pMDI (uwaga: w przypadku gdy próg odwracalności nie zostanie osiągnięty podczas badania przesiewowego, test można wykonać raz przed randomizacją); • niekontrolowana astma potwierdzona wynikiem w kwestionariuszu ACQ-7 wynoszącym ≥1,5; • jeden lub więcej zaostrzeń astmy wymagających leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy; Główne kryteria wykluczenia***: • historia niemal śmiertelnej astmy lub wcześniejszej hospitalizacji z powodu astmy na oddziale intensywnej terapii, która według	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • poranna wartość FEV_1 przed podaniem leków w 26. tygodniu terapii; • wskaźnik umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy po 52 tygodniach terapii; Drugorzędowe punkty końcowe: • zmiana względem wartości wyjściowych szczytowego FEV_1 w 26 tygodniu terapii; • zmiana względem wartości wyjściowych średniego porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF^D) w ciągu 26 tygodniu terapii; • zmiana względem wartości wyjściowych szczytowego FEV_1 na wszystkich pozostałych wizytach; • pole powierzchni pod krzywą dla FEV_1 pomiędzy 0 a 3 godziną po zastosowaniu terapii (AUC_{0-3}); • odpowiedź na leczenie w zakresie zmiany FEV1 (o ≥100 mL) względem wartości początkowej w 26 i 52 tyg.; • zmiana względem wartości początkowych punktacji w kwestionariuszu ACQ-7; • odpowiedź na leczenie na podstawie kwestionariusza ACQ-7 (zmniejszenie w stosunku do wyniku początkowego o ≥0,5 pkt.) w 26 i 52 tyg.; • zmiana względem wartości początkowych średniego porannego i wieczornego PEF; • czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego oraz umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia choroby; • częstość występowania umiarkowanych zaostrzeń; • ocena konieczności stosowania leczenia ratunkowego – dni bez

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
		oceny badacza może narazić pacjenta na nadmierne ryzyko; • hospitalizacja, przyjęcie na izbę przyjęć lub stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w celu leczenia zaostrzenia astmy na 4 tygodnie przed wizytą przesiewową lub w fazie run-in; • pacjenci z zaostrzeniem astmy lub zakażeniem dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową lub fazie run-in; • POChP zgodnie z aktualnymi wytycznymi GOLD; • rozpoznana mukowiscydoza, rozstrzenie oskrzeli lub niedobór alfa-1 antytrypsyny lub inna znacząca choroba płuc, która może zakłócać ocenę w czasie badania; • obecni palacze lub byli palacze, których łączne narażenie wynosi co najmniej 10 paczek/rok lub którzy zaprzestali palenia na rok lub krócej przed wizytą przesiewową; • klinicznie istotne schorzenia sercowo-naczyniowym zgodnie z oceną badacza; • z diagnozą (w przeszłości lub aktualnie) jaskry z wąskim kątem przesączania, objawowym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością pęcherza moczowego, który zdaniem badacza uniemożliwi stosowanie środków antycholinergicznych (uwaga: do włączenia można było rozważyć pacjentów z ustabilizowanym, łagodnym rozrostem prostaty); • inne poważne ostre lub przewlekłe choroby medyczne lub nowotwory złośliwe lub zaburzenia psychiczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zakłócać interpretację wyn ków badania; • pacjenci, którzy otrzymali badany lek w ciągu 2 miesięcy lub sześciu okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed wizytą przesiewową lub byli wcześniej zrandomizowani w tym badaniu lub obecnie biorą udział w innym badaniu klinicznym. <u>Liczba pacjentów poddanych analizie: N= 1150</u> • interwencja BDP/FORM/G: N=576 • komparator BDP/FORM: N=574 <u>Przerwanie terapii:</u> • BDP/FORM/G – 37/579 (przyczyny: zaostrzenie astmy (n=1), decyzja pacjenta (n=22), inne przyczyny (n=2), śmierć (n=3), naruszenie protokołu badania (n=4), utrata pacjentów z badania (n=2), zrandomizowani przez pomyłkę, 1 osoba, otrzymała 1 dawkę leku i	konieczności stosowania leczenia ratunkowego; • ocena codziennych objawów astmy; • ocena dni bez objawów astmy; • ocena dni z kontrolną astmy; • ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane (AE) i poważne AE (SAE).

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
		przeszła jedynie ocenę bezpieczeństwa (n=3) • BDP/FORM – 37/576 (przyczyny: zdarzenia niepożądane (n=5), decyzja pacjenta (n=26), naruszenie protokołu badania (n=2), utrata pacjentów z badania (n=2), zrandomizowani przez pomyłkę (n=2)	
BUD/FORM + TIO lub montelukast vs BUD/FORM			
Hoshino 2019 *Źródło finansowania:* *brak finansowania zewnętrznego* *Konflikt interesów:* *Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów*	Typ badania: eksperymentalne, randomizowane (pseudo-randomizacja), prawdopodobnie jednoośrodkowe, otwarte, trójramienne Cel badania: ocena skuteczności BUD/FORM + TIO lub montelukast, w porównaniu do średnich dawek BUD/FORM, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich dawek ICS+LABA Hipoteza badania: brak informacji dotyczących podejścia do testowanej hipotezy, cel badania tj. ocena dodania trzeciego kontrolera do ICS/LABA wskazuje, że było to *superiority* Randomizacja: pseudo-randomizacja blokowa, rozmiar bloku=6 Interwencja: • grupa I: BUD/FORM + TIO (160/4,5 µg/2 inhalacje 2x dobę + 5 µg/dobę); • grupa II: BUD/FORM + montelukast (160/4,5 µg/2 inhalacje 2x dobę + 10 mg/dobę, doustnie); Komparator: BUD/FORM w dawce 160/4,5 µg/2 inhalacje 2x dobę Leczenie ratunkowe: w ramach leczenia doraźnego stosowano krótko działającego b2-agonistę (SABA) Okres leczenia: 48 tyg. (+ 4 tygodnie leczenia schematem ICS/LABA w fazie wstępnej) Okres obserwacji: 56 tyg. po badaniu skriningowym, przeprowadzonym przed 4-tyg. okresem wstępnym,	Kryteria włączenia: • dorośli pacjenci; • udokumentowana historia astmy (>3 miesiące; • astma objawowa w czasie badania skriningowego; • astma rozpoznana na podstawie wyraźnej historii istotnych objawów i udokumentowanej odwracalnej niedrożności dróg oddechowych (>12% FEV1 po inhalacji krótko działającego b2-agonisty); • terapia podtrzymująca ICS/+LABA przez 4 lub więcej tygodni przed badaniem skriningowym; • FEV1> 60% przewidywanej wartości normalnej; • pacjenci niepalący lub byli palacze <5 paczko-lat, którzy zaprzestali palenia co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia: • rozpoznanie POCHP lub jakiejkolwiek choroby układu oddechowego innej niż astma; • jaskra; • rozrost gruczołu krokowego; • zakażenie dróg oddechowych przebyte w ciągu 2 tygodni przed badaniem skriningowym. Liczba pacjentów: N=102, z czego N=87 ukończyło badanie: • interwencja – grupa I: BUD/FORM + TIO: N=29 – grupa II: BUD/FORM + montelukast: N=28 • komparator BUD/FORM: N=30 Utrata pacjentów z badania: brak danych. Podano jedynie, iż zrandomizowano 102 chorych, podczas gdy badanie ukończyło 87 (85,3%) z nich oraz, że żaden z pacjentów nie został utracony z powodu zdarzeń niepożądanych.	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • pomiar FeNO (badanie poziomu tlenku azotu w wydychanym powietrzu); • tomografia komputerowa (TK) wykorzystana w celu oceny powierzchni luminalnej, całkowitej powierzchni dróg oddechowych, powierzchni ściany, bezwzględnej grubości ściany i procentu powierzchni ściany prawego oskrzela segmentowego szczytowego; pomiary normalizowano do powierzchni ciała pacjenta; Drugorzędowe punkty końcowe: • ocena funkcji oddechowych (spirometria), określano parametry FVC i FEV_1; • liczba eozynofili we krwi (hemocytometria); • całkowite i specyficzne dla alergenu poziomy immunoglobuliny E (IgE) w surowicy (test immunoenzymatyczny z radioalergosorbentem fluoroenzymów; pacjenci, którzy mieli co najmniej jedno przeciwciało IgE swoiste dla alergenu, byli uważani za atopowych); • ocena częstości zaostrzeń astmy, definiowanych jako obecność co najmniej jednego z następujących zdarzeń: doustne leczenie kortykosteroidami, nieplanowana wizyta w gabinecie lekarskim lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia astmy; • ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ); • ocena bezpieczeństwa .
BUD/LABA (nie zdefiniowano substancji czynnej) + TIO vs BUD/LABA			
Hoshino 2016	Typ badania: RCT, otwarte, przeprowadzone w układzie	Kryteria włączenia:	Pierwszorzędowy punkt końcowy:

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
Źródło finansowania: *brak finansowania zewnętrznego* *Konflikt interesów:* *Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów*	grup równoległych, prawdopodobnie jednoośrodkowe Cel badania: ocena skuteczności ICS/LABA + TIO, w porównaniu do średnich dawek ICS/LABA, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich dawek ICS+LABA Hipoteza badania: brak informacji dotyczących podejścia do testowanej hipotezy, cel badania tj. ocena dodania trzeciego kontrolera do ICS/LABA wskazuje, że było to *superiority* Randomizacja: brak danych odnoszących się do metody randomizacji Interwencja: ICS/LABA + TIO (ICS 400-800 µg budezonidu lub ekwiwalentu/LABA (brak danych dot. substancji), tiotropium w dawce 5 µg, raz dziennie) Komparator: ICS/LABA (ICS 400-800 µg budezonidu lub ekwiwalentu/LABA) Leczenie ratunkowe: w ramach leczenia doraźnego pacjenci stosowali salbutamol w dawce 100 µg na inhalację Okres leczenia: 48 tyg. Okres obserwacji: 52 tyg.	• wiek 20–75 lat; • pacjenci z FEV1 przed lekiem rozszerzającym oskrzela w zakresie 60–90% wartości przewidywanej przez 3 miesiące lub z astmą w wywiadzie w momencie włączenia do badania; • astma potwierdzona w badaniu skriningowym odwracalnością FEV1 wynoszącą 12% i 200 ml po 15–30 minutach po podaniu 400 µg salbutamolu; • leczenie podtrzymujące stabilną, średnią dawką ICS (400-800 µg budezonidu lub odpowiednika) w kombinacji o ustalonej dawce z LABA lub SABA przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem skriningowym; • pacjenci niepalący lub byli palacze <5 paczko-lat, którzy zaprzestali palenia co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia: • rozpoznanie POChP lub jakiejkolwiek choroby układu oddechowego innej niż astma; • jaskra; • rozrost gruczołu krokowego; • zakażenie dróg oddechowych przebyte w ciągu 2 tygodni przed badaniem skriningowym lub podczas wstępnej części badania. Liczba pacjentów: N=65, z czego N=53 ukończyło badanie: • interwencja ICS/LABA +TIO: N=25 • komparator ICS/LABA: N=28 Utrata pacjentów z badania: podano dane łączne dla grupy badanej i kontrolnej: n=12, przyczyny: zaostrzenie astmy i infekcja dróg oddechowych (n=3), zdarzenia niepożądane (n=3), nieprzestrzeganie protokołu badania (n=2) i utrata z okresu obserwacji (n=4).	• tomografia komputerowa (TK) wykorzystana w celu oceny powierzchni luminalnej, całkowitej powierzchni dróg oddechowych, powierzchni ściany, bezwzględnej grubości ściany i procentu powierzchni ściany prawego oskrzela segmentowego szczytowego; pomiary normalizowano do powierzchni ciała pacjenta; Drugorzędowe punkty końcowe: • pomiar FeNO (badanie poziomu tlenku azotu w wydychanym powietrzu); • ocena funkcji oddechowych (spirometria), określano parametry FVC i FEV_1; • całkowite i specyficzne dla alergenu poziomy immunoglobuliny E (IgE) w surowicy (test immunoenzymatyczny z radioalergosorbentem fluoroenzymów; pacjenci, którzy mieli co najmniej jedno przeciwciało IgE swoiste dla alergenu, byli uważani za atopowych); • ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ); • ocena bezpieczeństwa.
FP/SAL + montelukast vs FP/SAL			
Snowise 2013 (NCT01248975) *Źródło finansowania:* *GlaxoSmithKline* *Konflikt interesów:* *Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów*	Typ badania: RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, trójramienne, przeprowadzone w układzie grup krzyżowych, wieloośrodkowe (18 ośrodków), Cel badania: ocena skuteczności ICS/LABA + montelukast, w porównaniu do średnich dawek ICS/LABA, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich dawek ICS+LABA Hipoteza badania: *superiority* (porównanie z placebo)	Kryteria włączenia: • dorosłe kobiety (≥18 lat); • niekontrolowana astma; • FEV_1 przed lekiem rozszerzającym oskrzela wynoszące od 50% do 80% przewidywanej wartości normalnej podczas badań skriningowych i podczas randomizacji, a u pacjentów, którzy palili obecnie lub w przeszłości FEV1>70%; • odwracalność FEV1 wynosząca 12% i 200 ml w ciągu około 30 minut (±15 minut) po maksymalnie czterech inhalacjach aerozolu SAL lub jednej inhalacji neubulizowanego roztworu salbutamolu; • stosowanie proszku do inhalacji FP/SAL w dawce 250/50 µg dwa razy dziennie przez co najmniej 2	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • wartość FEV_1 (rano, przed podaniem leku oraz przed podaniem leku doraźnego) oceniana pod koniec 6-tygodniowego okresu leczenia; • średnie zmiany FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowej; Drugorzędowe punkty końcowe: • ocena funkcji oddechowych (spirometria), określano parametr PEF (przed poranną dawką leku i przed podaniem leku doraźnego)

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
	Randomizacja: brak danych odnoszących się do metody randomizacji Interwencja: • grupa I: FP/SAL + montelukast (250/50 µg/ inhalacja 2x dobę + 2 tabletki placebo (rano) i kapsułka montelukastu 10 mg (wieczorem)); • grupa II: FP/SAL + GSK2190915 (250/50 µg inhalacja 2x dziennie + tabletka 100 mg GSK2190915 i tabletka 200 mg GSK2190915 (rano) + kapsułka placebo (wieczorem)); Komparator: FP/SAL (w dawce 250/50 µg/ inhalacja 2x dobę + 2 tabletki placebo (rano) i kapsułka placebo (wieczorem)) Każdy pacjent otrzymał wszystkie trzy schematy leczenia. Okres leczenia: 6 tyg. Badanie obejmowało 6-tyg. okresy leczenia, w których pierwsze 3 tyg. uznano za okres wash-out, do analizy skuteczności wykorzystano tylko dane z ostatnich 3 tyg. każdego okresu leczenia. Do analizy profilu bezpieczeństwa wykorzystywano dane z całości okresu przyjmowania danej interwencji.	tygodnie przed badaniem skriningowym; • codzienne objawy astmy przez co najmniej jeden krótki okres w ciągu dnia i zażywanie albuterolu ratunkowego przez trzy z ostatnich siedmiu kolejnych dni przed randomizacją; • kontynuacja badania przez pacjentów była zależna od osiągnięcia przez nich granicy stabilności FEV_1 w kolejnych ocenach; granica stabilności FEV_1 została obliczona jako 80% najlepszej wartości FEV_1 przed SAL u danego pacjenta odnotowanej podczas badania skriningowego. Kryteria wykluczenia: • brak danych. Pacjenci byli wycofywani z badania, jeśli w ciągu siedmiu kolejnych dni po randomizacji doświadczyli >3 dni, w których PEF spadł poniżej granicy stabilności, która stanowiła 80% średniej wartości obliczonej podczas randomizacji. Pacjentów wycofywano z badania, jeśli doświadczyli >2 dni, w których stosowano >12 inhalacji salbutamolu dziennie. Liczba pacjentów: N=145, z czego N=120 ukończyło badanie (każdy pacjent otrzymał wszystkie trzy schematy leczenia): • interwencja – grupa I: FP/SAL + montelukast: N=132 – grupa II: FP/SAL + GSK2190915 • komparator FP/SAL: N=135 Utrata pacjentów z badania: n=25 brak skuteczności (n=13), zdarzenia niepożądane (n=3), naruszenie protokołu (n=5), wycofanie zgody na udział w badaniu (n=4).	oraz dzienne PEF(średnie poranne i wieczorne); • dzienna punktacja objawów astmy; • średnie dzienne ratunkowe zużycie salbutamolu w ciągu ostatnich 3 tygodni 6-tygodniowego okresu leczenia; • odsetek dni i nocy bez objawów, dni i nocy bez leków ratunkowych, nocy bez przebudzeń z powodu astmy oraz odsetek badanych wycofany z badania z powodu braku skuteczności w ciągu ostatnich 3 tyg. 6-tyg. okresu leczenia (oceny objawów astmy w ciągu dnia zapisywano każdego wieczoru przed snem, przed przyjęciem jakiegokolwiek leku ratunkowego lub badanego oraz przed oceną PEF; wyn ki wahały się od 0 „Brak objawów w ciągu dnia” do 5 „Objawy tak poważne, że nie mogłem iść do pracy ani wykonywać normalnych codziennych czynności”. Oceny objawów astmy w nocy rejestrowano każdego ranka przed przyjęciem jakiegokolwiek leku ratunkowego lub badanego, a także przed oceną PEF; wyn ki wahały się od 0 „Brak objawów w nocy” do 4 „Objawy tak poważne, że w ogóle nie spałem”); • 24-godzinne okresy bez objawów; • 24-godzinne okresy bez leczenia; • 24-godzinne oceny objawów; • 24-godzinne zużycie krótko działających beta-agonistów (SABA). Postrzeganie przez pacjentów objawów astmy i zapotrzebowanie na leki, a także jakość życia oceniano na podstawie średniej zmiany wyniku ACQ od wizyty początkowej i średniej zmiany wyniku kwestionariusza jakości życia astmy (AQLQ) od wizyty początkowej. • ocena profilu bezpieczeństwa.

* Autorzy badania deklarują, że była to ocena zgodna z intencją leczenia (ITT), jednakże ze względu na konieczność spełnienia przez pacjentów dwóch warunków umożliwiających włączenie do analizy, autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy uznali, że opis ten bardziej odpowiada definicji zmodyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia (mITT);
** W czasie trwania badania następujące klasy leków nie były dozwolone, od wskazanego czasu przed wizytą przesiewową do końca badania: SABA (6 godzin); SAMA (8 godzin); LABA (12 godzin dla produktów stosowanych 2x dobę i 72 godziny dla 2x dobę); LAMA (4 tygodnie); ICS

(12 godzin); teofilina i modyfikator leukotrienów (72 godziny). Dozwolone były krótkie kursy (każdorazowo po 14 dni) ogólnoustrojowych kortykosteroidów w leczeniu ciężkich zaostrzeń astmy

***szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania znajdują się w suplemencie do publikacji Virchow 2019;

w publ kacji Virchow 2019 badanie opisane jako podwójnie zaślepione, natomiast w rejestrze badań klinicznych https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02676076 określono go jako poczwórnie zaślepione (komentarz: pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni w przypadku grup stosujących BDP/FORM/G i BDP/FORM - obie interwencje podawano przy zastosowaniu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem).

Skróty: FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (*ang. Forced Expiratory Volume in 1 second*); ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*); LABA – długo działające beta2-mimetyki (ang. *long acting beta agonist*); ACQ-7 – kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (*ang. Asthma Control Questionnaire*); FVC – natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; PEF – szczytowy przepływ wydechowy (*ang. peak expiratory flow*); FP/SAL – flutikazonu propionian/ salmeterol; AQLQ-S – ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire); G – glikopironium, TIO – tiotropium; FeNO - badanie poziomu tlenku azotu w wydychanym powietrzu; BUD/FORM - budezonid i formoterol; BDP/FORM - beklometazon i formoterol, SABA - krótko działające ß2-mimetyki (*ang. short acting beta agonists*), SAMA – krótko działający antagonista receptora muskarynowego (*ang. short acting muscarinic antagonist)*

Poniżej zaprezentowano charakterystykę kwestionariuszy oraz definicję minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla wybranych punktów końcowych wykorzystanych w badaniach włączonych do AKL.

Tabela 14. Definicje minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla wybranych punktów końcowych dot. czynności płuc wg ekspertów ankietowanych przez Agencję oraz zgodnie z założeniami wnioskodawcy

Punkt końcowy	Minimalna istotna klinicznie różnica (MCID)		
	Opinie ekspertów klinicznych	Założenia wnioskodawcy	Inne źródła
FEV1 *(nasilona pierwszosekundowa objętość wydechowa, ang. Forced expiratory volume in one second)*	W opinii prof. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii za minimalną istotną klinicznie różnicę wartości FEV1 uznaje się poprawę o 230 ml. Prof. Ewa Czarnobilska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii wskazała, że za MCID dla wartości FEV1 uznaje się wzrost o 100 ml.	*Definicje minimalnej klinicznie istotnej różnicy FEV1 są zróżnicowane w zależności od publikacji źródłowej.* *Za minimalną odczuwalną przez pacjenta różnicę w wyniku FEV1 uznaje się zmianę o 0,23 l lub 10,4%, albo ≥20% w badaniach krótkoterminowych (tj. trwających kilka tygodni) i ≥15% w badaniach długoterminowych (tj. trwających ≥ 1 rok). W publikacji Tepper i wsp., 2012 zaproponowano także zmianę FEV1 o 100-200 ml jako minimalną klinicznie istotną różnicę tego parametru; zmiana o 100 ml jest również najczęściej uznawana za klinicznie istotną w innych schorzeniach dróg oddechowych, np. przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc* *Za minimalną klinicznie istotną różnicę w odwracalności obturacji oskrzeli uznaje się 12% (i 200 ml) poprawę FEV1 po podaniu 4 inhalacji albuterolu, względem wartości wyjściowej.*	Minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa (ang. *minimal patient perceivable improvement*) wg Santanello 1999 wynosi 230 ml lub 10,4% względem wartości początkowej. Natomiast w raporcie EPAR wskazuje się, że wartość (MCID) dla FEV1 nie została rygorystycznie ustalona w przypadku astmy, niemniej prawdopodobne jest, że zmiany FEV1 o 100 - 200 ml mają znaczenie kliniczne.
PEF (szczytowy *przepływ wydechowy*, ang. *Peak expiratory flow*)	W opinii prof. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii za minimalną istotną klinicznie różnicę w wartości PEF uznaje się poprawę o 19 l/min.	*Za minimalną odczuwalną przez pacjenta różnicę w wyniku PEF uznaje się zmianę o 18,8 l/ min lub 5,39% względem wartości wyjściowej.* *Minimalna klinicznie istotna różnica w wartości PEF nie została dotychczas ustalona, ale w badaniach klinicznych dotyczących astmy zmianę porannego PEF między 19, a 25 l/min uważa się za istotną klinicznie.*	Minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa (ang. minimal patient perceivable improvement) wg publikacji Santanello 1999 wynosi 18,8 l/min.

Tabela 15. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza	Kierunek zmiany
AQLQ *Asthma Quality of Life Questionnaire*	Kwestionariusz składający się z 32 pytań dotyczących jakości życia z astmą, przeznaczony do pomiaru zaburzeń czynnościowych w astmie. Pacjenci proszeni są o odpowiedź na każde pytanie w 7-punktowej skali, gdzie 1 oznacza całkowicie ograniczoną aktywność/problemy przez cały czas, a 7 – brak ograniczeń w aktywności/brak problemów, na podstawie doświadczeń z ostatnich 2 tygodni. Ogólny wyn k AQLQ-S to średnia z odpowiedź na wszystkie 32 pytania.	Im wyższy wyn k tym mniejsze nasilenie objawów (wyższa jakość życia). Za minimalną istotną klinicznie różnicę uznaje się zmianę punktacji o 0,5 pkt. dla wyniku ogółem i w

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza	Kierunek zmiany
		poszczególnych domenach.
ACQ-7 *Asthma Control Questionnaire*	Kwestionariusz pozwalający określić poziom kontroli astmy oraz jego ewentualne zmiany następujące spontanicznie lub też będące wynikiem stosowanego leczenia. Metoda ta zalecana jest do stosowania wobec pacjentów w wieku 10-11 lat i starszych (oryginalne badania walidacyjne przeprowadzono wśród pacjentów w wieku lat 17 i starszych). Kwestionariusz składa się z 6 pytań odnoszących się do objawów występujących w poprzednim tygodniu oraz wyniku badania spirometrycznego. Pytania podzielone są na następujące domeny: • wybudzenia nocne, poziom ograniczenia aktywności i objawy poranne (nasilenie dolegliwości obserwowane bezpośrednio po przebudzeniu), • spłycenie, skrócenie i występowanie świszczącego oddechu, • częstość wykorzystania leku doraźnego (ang. *reliver*), • badanie spirometryczne (pytanie skierowane do personelu medycznego wykonującego badanie odnoszące się do wartości FEV_1). Odpowiedzi na każde z pytań pacjent udziela w skali 7-punktowej, gdzie 0 oznacza brak ograniczeń/nieprawidłowości w danym zakresie, a 6 występowanie maksymalnych ograniczeń/nieprawidłowości. Analogicznie, wyn k badania spirometrycznego oceniany jest przez personel medyczny w skali 7-stopniowej. Ostateczna ocena punktowa stopnia kontroli choroby obliczana jest jako średnia arytmetyczna punktów uzyskanych w poszczególnych pytaniach, zawiera się więc w zakresie od 0 do 6. W zależności od liczby uzyskanych punktów poziom kontroli astmy określany jest jako: • >1,5 - słabo kontrolowana (przy czym 6 punktów oznacza ciężką utratę kontroli astmy), • >0,75 do 1,25 - „szara strefa” (wyniki na granicy adekwatnej kontroli choroby), • do 0,75 – adekwatnie kontrolowana, • 0 – całkowicie kontrolowana.	Obniżenie wyniku ACQ-7 o ≥0,5 pkt. względem wartości wyjściowej (spadek o ≥0,5 pkt.) uznawany jest za minimalną istotną klinicznie różnicę (MCID).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę wiarygodności włączonych badań RCT z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację przeprowadzonej oceny. Poniższa tabela przedstawia stanowisko z AKL wnioskodawcy. Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Tabela 16. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration na podstawie AKL wnioskodawcy i analityków Agencji

Oceniany element	TRIMARAN	Hoshino 2019	Hoshino 2016	Snowise 2013
Metoda randomizacji	Niskie	Wysokie/Niejasne	Niejasne	Niejasne
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Wysokie	Wysokie	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Wysokie	Wysokie	Niskie
Niekompletne dane	Niskie	Wysokie/Niejasne	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W ocenie wnioskodawcy badanie TRIMARAN wiąże się z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.

Badanie Hoshino 2019 wiąże się z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego ze względu na: pseudorandmizację, otwarty charakter badania, brak informacji o przyczynie utraty pacjentów z okresu obserwacji oraz niewielką liczbę pacjentów do niego włączoną. Badanie Hoshino 2016 również oceniono jako wiążące się z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego ze względu na braku informacji o metodzie randomizacji, utajeniu kodu, otwarty charakter, a także niewielką liczbę pacjentów do niego włączoną.

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu Snowise 2013 zostało ocenione jako niejasne ze względu na fakt, iż w badanie określono jako randomizowane jednak nie przedstawiono informacji dotyczącej metody randomizacji, a także utajnieniu kodu alokacji.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- *w badaniu TRIMARAN analizowaną interwencję porównywano z zastosowaniem schematu dwulekowego BDP/FORM (tj. z interwencją, która nie stanowi komparatora w ramach niniejszego opracowania),*

Ograniczenia jakości badania Hoshino 2019:

- *opis randomizacji wskazuje na pseudorandomizację,*
- *kombinacja ICS/LABA inna niż w analizowanej interwencji (tj. budezonid/formoterol),*
- *brak danych odnoszących się do utraty pacjentów z badania,*
- *relatywnie niski odsetek pacjentów w poszczególnych ramionach badania z zaostrzeniami w ciągu poprzedniego roku (34-37%),*
- *badanie przeprowadzone w populacji azjatyckiej (japońskiej);*
- *badanie prawdopodobnie jednoośrodkowe,*
- *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 WMD;*
- *relatywnie niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów (<50 w każdej z grup);*
- *profil bezpieczeństwa zastosowanych interwencji opisany został jedynie w sposób ogólny (tj. nie podano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.*

Ograniczenia jakości badania Hoshino 2016:

- *brak informacji dotyczących występowania zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym udział w badaniu,*
- *kombinacja ICS/LABA inna niż w analizowanej interwencji (tj. budezonid/formoterol),*
- *brak danych odnoszących się do metody randomizacji,*
- *badanie przeprowadzone w populacji azjatyckiej (japońskiej);*
- *brak danych odnoszących się do liczby ośrodków uczestniczących w badaniu,*
- *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 to przeprowadzenie wiarygodnych obliczeń WMD;*
- *relatywnie niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów (<50 w każdej z grup);*
- *brak danych na temat stosownego leku z grupy LABA;*
- *profil bezpieczeństwa zastosowanych interwencji opisany został jedynie w sposób ogólny (tj. nie podano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.*

Ograniczenia jakości badania Snowise 2013:

- *brak informacji dotyczących występowania zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym udział w badaniu,*
- *kombinacja ICS/LABA inna niż w analizowanej interwencji (tj. salmeterol/propionian flutykazonu),*
- *brak danych odnoszących się do metody randomizacji,*
- *w badaniu uwzględniono jedynie kobiety;*
- *badanie w układzie grup skrzyżowanych, relatywnie krótki okres leczenia poszczególnymi schematami, wynoszący po 6 tygodni;*
- *w jednym ze schematów ocenianych w badaniu stosowano nowy preparat GKS2190915; z uwagi na potencjalny wpływ terapii na wyniki dla kolejno stosowanych terapii, w badaniu do oceny skuteczności brano pod uwagę rezultaty uzyskane głównie w 3 ostatnich tygodniach leczenia danym schematem terapeutycznym.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu Snowise 2013 nie zdefiniowano kryteriów wykluczenia pacjentów z badania. Nie przedstawiono również definicji dla części ocenianych punktów końcowych np. brak definicji dziennej punktacji objawów astmy.
- W badaniu Hoshino 2016 oraz Hoshino 2019 nie przeprowadzono oceny punktów końcowych dotyczących: oceny nasilenia objawów oraz rocznego wskaźnika częstości zaostrzeń astmy (dot. również badania Snowise 2013), które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe.
- W badaniu TRIMARAN nie przeprowadzono oceny jakości życia pacjentów poddanych terapii wnioskowaną technologią, w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem ICS w średnich dawkach/LABA. Ocena jakości życia pacjentów stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.
- Częste wizyty związane z kontrolą pacjentów w badaniach klinicznych nie stanowią postępowania zgodnego z praktyką kliniczną, jednocześnie brak jest możliwości oceny w jakim stopniu intensyfikacja opieki nad pacjentem w postaci częstszych wizyt u lekarza specjalisty wpływa na wyniki leczenia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- *brak badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, dotyczących zastosowania BDP/FORM/G* w populacji *pacjentów w analizowanym wskazaniu,*
- *brak badań odnoszących się do bezpośredniego porównania z komparatorem (tj. porównania analizowanej interwencji ze schematem leczenia zawierającym tiotropium, glikopironium, umeklidynium lub montelukast),*
- *brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy oraz porównania pośredniego z wykorzystaniem badań zidentyfikowanych dla analizowanej interwencji oraz komparatorów (tiotropium, montelukastu);*
- *nie zidentyfikowano badań, w których ICS, LABA i LAMA stosowane byłyby w oddzielnych inhalatorach.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach analizy klinicznej wyniki poszczególnych badań zostały zaprezentowane osobno. Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych przedstawił dodatkowo zestawienie wyników badań dla technologii wnioskowanej (badanie TRIMARAN) i komparatorów (odnaleziono jedynie 3 badania dla schematów: BUD/FORM + TIO, BUD/LABA (brak zdefiniowanej substancji) + TIO, BUD/FORM + montelukast i FP/SAL + montelukast) vs średnie dawki ICS/LABA. Badania te różnią się ocenianymi punktami końcowymi, tylko dla części z nich możliwe było przedstawienie jakościowego zestawienia, co ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania o wielkości dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania preparatu Trimbow.
- Różnica średnich (MD) wraz z 95% CI w ramach zestawienia jakościowego wyników, dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach Hoshino 2019 i Hoshino 2016, została oszacowana przez autorów AKL wnioskodawcy (w obliczeniach założono, że liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową) przez co wnioskowanie na ich podstawie o istotności statystycznej wyników jest niepewne, na co również wskazał wnioskodawca.
- Wyniki dla części punktów końcowych w badaniu TRIMARAN zostały odczytane z wykresów przez autorów AKL wnioskodawcy, za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z pewnym ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.
- Wnioskodawca nie uznał schematu składającego się z wysokich dawek ICS/LABA za właściwy komparator, jednocześnie przedstawił wyniki porównania pośredniego powyższych terapii we wnioskowanym wskazaniu. Odniesiono się do nich w rozdz. 4.1.6.1 AWA.
- W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono również badania, które nie odpowiadają kryteriom włączenia założonym w PICO, m.in. badania TRIGGER i TRIKSEL (odmienna od wnioskowanej populacja włączona do badania TRIGGER oraz niezgodne z wnioskowaną technologią stosowanie BDP/FORM + glikopironium w badaniu TRIKSEL), a także 3 badania RCT (TRIBUTE, TRINITY oraz TROLOGY) oraz 2 analizy zbiorcze (Scuri 2017 i 2017b, 2018), w których populację włączoną stanowili pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

4.1.5. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.5.1. Wyniki analizy skuteczności

W poniższych rozdziałach wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką. Wyniki zostały przedstawione dla najdłuższego okresu obserwacji oraz dla istotnych klinicznie punktów końcowych (zgodnie z wytycznymi EMA 2015 dla oceny astmy oraz opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych), dla których dostępne były dane do zestawienia z co najmniej jednym przyjętym komparatorem, tj.: częstość zaostrzeń astmy, czynność płuc (w tym zmianę FEV1 oraz PEF względem wartości początkowej) oraz ocenę objawów astmy.

Wyniki niniejszego zestawienia należy interpretować z ostrożnością ze względu na liczne różnice między badaniami dotyczące: populacji włączonej (m.in. różnice w zakresie liczby zaostrzeń astmy w poprzedzającym roku i wartości FEV1), długości okresu leczenia i obserwacji (52 vs 48 vs 6 tygodni), metodzie analizy danych (analiza mITT w badaniu TRIMARAN, analiza ITT w badaniu Snowise 2013 oraz niepewność co do metody w badaniach Hoshino 2019 i Hoshino 2016), projektu badania (podwójnie zaślepione vs otwarte, randomizacja vs prawdopodobnie pseudorandomizacja), jak również znaczne dysproporcje pomiędzy liczbą pacjentów uwzględnioną w badaniach), a także różnice w sposobie definiowania/przedstawienia danych dla punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

Zestawienie jakościowe wyników badań TRIMARAN, Hoshino 2019, Hoshino 2016 i Snowise 2013

Średnia dawka BDP/FORM/G vs średnia dawka ISC/LABA + LAMA lub średnia dawka ICS/LABA + LTRA

Zaostrzenia astmy

Punkt końcowy dotyczący odsetka pacjentów z zaostrzeniami astmy oceniono jedynie w badaniach TRIMARAN oraz badaniu Hoshino 2019. W badaniu TRIMARAN oceniano wystąpienie umiarkowanych i poważnych zaostrzeń astmy (poważne zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie astmy wymagające zastosowania terapii ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami przez co najmniej 3 dni, z wszelkimi towarzyszącymi wizytami na oddziale ratunkowym lub udokumentowanym przyjęciem do szpitala; umiarkowane zaostrzenia zostały zdefiniowane zgodnie ze wspólnym oświadczeniem American Thoracic Society i European Respiratory Society[1]). W badaniu Hoshino 2019 zaostrzenie definiowano jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: doustne leczenie kortykosteroidami, nieplanowana wizyta w gabinecie lekarskim lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia astmy.

W badaniu TRIMARAN wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej BDP/FORM/G (dawka 100/6/10 µg/2 inhalacji 2x dobę) w porównaniu do BDP/FORM (dawka 100/6 µg/2 inhalacji 2x dobę), w populacji pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo stosowania średnich dawek ICS i LABA wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, ryzyko względne=0,89 (95% CI: 0,81; 0,97), p<0,05, NNT=14 (95% CI: 8; 56).

W badaniu Hoshino 2019 oceniono jedynie różnice w odsetku pacjentów z zaostrzeniami astmy po 48 tyg. leczenia względem wartości początkowej w grupie. U pacjentów, u których zastosowano schematy leczenia BUD/FORM + montelukast (w dawce 160/4,5 µg/2 inhalacje 2x dobę + 10 mg/dobę, doustnie) oraz BUD/FORM + TIO (w dawce 160/4,5 µg/2 inhalacje 2x dobę + 5 µg/dobę) wykazano istotne statystycznie (p<0,05) zmniejszenie odsetka chorych z zaostrzeniami astmy w porównaniu do odsetka sprzed leczenia, odpowiednio z 34% do 20% w grupie BUD/FORM + montelukast oraz z 36% do 18% w grupie BUD/FORM + TIO. W grupie kontrolnej, leczonej BUD/FORM nie odnotowano zmian w odsetku chorych z zaostrzeniami astmy po 48 tyg. leczenia.

Obliczone przez analityków Agencji wartości ryzyka względnego na podstawie danych z badania Hoshino 2019 wskazały na brak statystycznie istotnych różnic między grupami, jednak należy mieć na uwadze, że liczebność grup w badaniu była niewielka, co utrudnia osiągnięcie istotności statystycznej wyniku. Ponadto należy podkreślić, iż w badaniu Hoshino 2019 odsetek pacjentów w poszczególnych ramionach badania z zaostrzeniami astmy

[1] Umiarkowane zaostrzenia zostały zdefiniowane zgodnie ze wspólnym oświadczeniem American Thoracic Society i European Respiratory Society jako spełniające co najmniej jedno z następujących kryteriów: nocne przebudzenia z powodu astmy wymagające krótko działającego agonisty receptora β2 przez 2 kolejne noce lub wzrost o 0,75 lub więcej, w stosunku do wartości wyjściowej dziennego wyn ku objawów w ciągu 2 kolejnych dni; wzrost w stosunku do wartości wyjściowej konieczności stosowania krótko działającego agonisty β2 przez 2 kolejne dni (minimalny wzrost 4 podań na dzień); co najmniej 20% zmniejszenie PEF względem wartości początkowej przez co najmniej 2 kolejne poranki lub wieczory, lub co najmniej 20% zmniejszenie FEV1 względem wartości początkowej lub wizyta na oddziale ratunkowym lub w ośrodku badania w celu leczenia astmy niewymagającej zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów.

w ciągu poprzedniego roku był zdecydowanie niższy, niż w badaniu TRIMARAN, gdzie pacjentów z zaostrzeniami astmy przed zastosowanym leczeniem było 82% w każdej z grup.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Odsetek pacjentów z zaostrzeniami astmy

Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	Grupa badana		Grupa kontrolna		Ryzyko względne (95% CI)	p	NNT (95% CI)
		Wartość początkowa n/N (%)	Wartość końcowa n/N (%)	Wartość początkowa n/N (%)	Wartość końcowa n/N (%)			
(Trimbow) BDP/FORM/G vs BDP/FORM								
TRIMARAN	52	474/575 (82)	337/575 (59)	473/574 (82)	379/574 (66)	**0,89 (0,81; 0,97)***	**<0,05***	**14 (8; 56)***
BUD/FORM + montelukast vs BUD/FORM								
Hoshino 2019	48	10#/28 (34)	6#/28 (20)	11#/30 (37)	11#/30 (37)	0,58 (0,25; 1,37)***	0,22***	nd
BUD/FORM + TIO vs BUD/FORM								
Hoshino 2019	48	10#/29 (36)	5#/29 (18)	11#/30 (37)	11#/30 (37)	0,47 (0,19; 1,19)***	0,11***	nd

* wartości obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie danych z publikacji Virchow 2019.
# liczebności pacjentów z zaostrzeniami po 48 tyg. leczenia obliczona przez analityków Agencji na podstawie odsetka z badania Hoshino 2019
*** obliczenia analityków Agencji, w badaniu Hoshino 2019 oraz w AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono obliczeń w tym zakresie

Skróty: bd – brak danych, nd – nie dotyczy, G – glikopironium, TIO – tiotropium; BUD/FORM - budezonid i formoterol, BDP/FORM - beklometazon i formoterol

Czynność płuc

Zmiana porannej wartości FEV1 przed podaniem leków, względem wartości wyjściowych, została oceniona w badaniach: TRIMARAN, Hoshino 2019, Hoschino 2016 oraz Snowise 2013. Zmiana porannej/wieczornej wartości PEF, względem wartości wyjściowych została oceniona w badaniach TRIMARAN oraz Snowise 2013.

W badaniu TRIMARAN wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zmianie porannej wartości FEV1 przed podaniem leków względem wartości wyjściowej, między grupą badaną, w której stosowano wnioskowaną technologię, a grupą pacjentów przyjmujących średnią dawkę BDP/FORM, po 52 tygodniach terapii (p>0,05). W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą poprawę średniego porannego oraz wieczornego PEF po 52 tygodniach terapii, względem wartości wyjściowych, w grupie BDP/FORM/G w porównaniu do grupy BDP/FORM, odpowiednio MD=10,3 (95% CI: 4,8; 15,7), p=0,0002 i MD=12,7 (95% CI: 7,3; 18,1), p<0,0001 – różnica między grupami nie osiągnęła jednak istotności klinicznej.

W badaniu Hoshino 2019 wykazano istotnie statystycznie większą poprawę w zmianie porannej wartości FEV1 po 48 tygodniach leczenia w grupie BUD/FORM + montelukast oraz w grupie BUD/FORM + TIO w porównaniu do grupy BUD/FORM, odpowiednio MD=73,4 (95% CI: 64,2; 82,6), p=0,047 i MD=89,8 (95% CI: 80,83; 98,77), p=0,035. Odnotowane IS różnice między grupami w badaniu Hoshino 2019 nie osiągnęły jednak minimalnej istotności klinicznej zgodnie z przyjętym przez wnioskodawcę kryterium równym poprawie o co najmniej 100 ml.

W badaniu Hoshino 2016 i Snowise 2013 wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany porannej wartości FEV1, odpowiednio między grupami BUD/LABA + TIO i BUD/LABA po 48 tygodniach terapii (p=0,057) oraz między grupami FP/SAL + montelukast i FP/SAL po 6 tygodniach leczenia (p=0,098). W badaniu Snowise 2013 wykazano również brak istotnych statystycznie różnic między grupami FP/SAL + montelukast i FP/SAL, w zakresie zmiany porannego i wieczornego PEF względem wartości wyjściowych, odpowiednio p=0,079 i p=0,135.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 18. Zmiana porannej wartości FEV1 przed podaniem leków względem wartości wyjściowych

Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	Grupa badana		Grupa kontrolna		MD (95% CI)	p[##]
		N	Średnia zmiana (95% CI lub SD/SE) [ml]	N	Średnia zmiana (95% CI lub SD/SE) [ml]		
(Trimbow) BDP/FORM/G vs BDP/FORM							
TRIMARAN	26	575	185 (155; 214)	574	127 (98; 157)	**57 (15; 99)[##]**	**0,008**
	52		193 (164; 225)^		156 (126; 188)^	38*	>0,05
BUD/FORM + montelukast vs BUD/FORM							
Hoshino 2019	48	28	98 (15,5)**	30	24,6 (19,8)**	**73,4 (64,2; 82,6)****	**0,047**
BUD/FORM + TIO vs BUD/FORM							
Hoshino 2019	48	29	114,4 (14,9)**	30	24,6 (19,8)**	**89,8 (80,83; 98,77)****	**0,035**
BUD/LABA + TIO vs BUD/LABA							
Hoshino 2016	48	25	50 (14,6)	28	34,8 (15,8)	15,2 (6,98; 23,42)**	0,057
FP/SAL + montelukast vs FP/SAL							
Snowise 2013	6	132	212 (3)*	135	208 (3)*	37 (-10; 80)*	0,098

^ w publikacji Virchow 2019 nie podano dokładnych liczbowych wartości zmian ocenianego parametru w poszczególnych punktach czasowych (z wyjątkiem wartości po 26 tygodniach) względem wartości wyjściowych; w związku z czym średnią i [95% CI] autorzy AKL wnioskodawcy odczytali z dostępnych w suplemencie do publikacji wykresów za pomocą programu GetData Graph Digitizer 2.26, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania.
* w publikacji Snowise 2013 wynik podano w litrach, analitycy Agencji przeliczyli wyniki na mililitry
** wartości obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy; w publikacji referencyjnej nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych dla poszczególnych punktów końcowych jak również metody analizy danych (PP, mITT, ITT); 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 ich wiarygodność jest ograniczona
[##] wartości podane w publikacjach referencyjnych: Virchow 2019, Hoshino 2019, Hoshino 2016 i Snowise 2013
Skróty: MD – różnica średnich; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ml – mililitry, bd – brak danych, G – glikopironium, TIO – tiotropium; BUD/FORM - budezonid i formoterol, FP/SAL – flutikazonu propionian/ salmeterol, BDP/FORM - beklometazon i formoterol

Tabela 19. Zmiana PEF względem wartości wyjściowych

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	Grupa badana		Grupa kontrolna		MD (95% CI)	p
			N	Średnia zmiana (95% CI lub SE)	N	Średnia zmiana (95% CI lub SE)		
Zmiana porannego PEF [l/min.]	**(Trimbow) BDP/FORM/G vs BDP/FORM**							
	TRIMARAN	26	575	5,3 (1,9; 8,7)	574	-3,1 (-6,5; 0,3)	**8,5 (3,6; 13,3)**	**0,0006**
		52		bd		bd	**10,3 (4,8; 15,7)**	**0,0002**
	FP/SAL + montelukast vs FP/SAL							
	Snowise 2013	6	128	308,67 (2,83)	130	305,40 (2,82)	3,265 (-0,39; 6,92)	0,079
Zmiana wieczornego PEF [l/min.]	**(Trimbow) BDP/FORM/G vs BDP/FORM**							
	TRIMARAN	26	575	bd	574	bd	**11,3 (6,4; 16,3)**	**<0,0001**
		52		bd		bd	**12,7 (7,3; 18,1)**	**<0,0001**
	FP/SAL + montelukast vs FP/SAL							
	Snowise 2013	6	128	315,60 (3,06)	130	312,89 (30,5)	2,714 (-0,82; 6,28)	0,135

Skróty: MD – różnica średnich; PEF – szczytowy przepływ wydechowy, (ang. Peak expiratory flow), l – litry, bd – brak danych, G – glikopironium, TIO – tiotropium; BUD/FORM - budezonid i formoterol, FP/SAL – flutikazonu propionian/ salmeterol, BDP/FORM - beklometazon i formoterol

Kontrola objawów astmy

Jedynie w badaniach TRIMARAN i Snowise 2013 oceniono nasilenie objawów astmy za pomocą kwestionariusza ACQ, zmianę w średniej liczbie dni wolnych od objawów astmy oraz odsetka dni bez stosowania leczenia ratunkowego, względem wartości początkowych.

Wykazano, że stosowanie technologii wnioskowanej BDP/FORM/G w porównaniu do BDP/FORM wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w: zmianie wyniku ACQ, odsetku dni wolnych od objawów astmy oraz odsetku dni bez stosowania leczenia ratunkowego, po 52 tygodniach leczenia (p>0,05).

Również w badaniu Snowise 2013 wykazano brak istotnych statystycznie różnic między grupami FP/SAL + montelukast i FP/SAL w: zmianie wyniku ACQ, odsetku dni wolnych od objawów astmy oraz odsetku dni bez stosowania leczenia ratunkowego, po 6 tygodniach leczenia, odpowiednio MD=-0,064 (95% CI: -0,16; 0,04), p=0,215, MD=1,504 (95% CI: -1,79; 0,48), p=0,368 oraz MD=2,65 (95% CI: -0,89; 6,19), p=0,142.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Nasilenie objawów astmy ocenione w badaniach TRIMARAN i Snowise 2013

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	Grupa badana		Grupa kontrolna		MD (95% CI)	p
			N	Średnia zmiana (95% CI lub SE)	N	Średnia zmiana (95% CI lub SE)		
Zmiana wyniku ACQ [pkt.]	**(Trimbow) BDP/FORM/G vs BDP/FORM**							
	TRIMARAN	52	575	-0,74 (-0,80; -0,68)*	574	-0,72 (-0,78; -0,67)*	-0,02 (bd)	>0,05
	FP/SAL + montelukast vs FP/SAL							
	Snowise 2013	6	125	-0,71 (0,06)**	121	-0,65 (0,06)**	-0,06 (-0,16; 0,04)	0,215
Odsetek dni bez objawów astmy [%]	**(Trimbow) BDP/FORM/G vs BDP/FORM**							
	TRIMARAN	41-52	575	20,1 (17,4; 23,1)*	574	20,0 (17,2; 22,9)*	0,09	>0,05
	FP/SAL + montelukast vs FP/SAL							
	Snowise 2013	6	128	35,22 (2,83)**	130	33,72 (2,82)**	1,50 (-1,79; 0,48)	0,368
Odsetek dni bez stosowania leczenia ratunkowego [%]	**(Trimbow) BDP/FORM/G vs BDP/FORM**							
	TRIMARAN	41-52	575	18,7*^	574	18,6*^	0,116	>0,05
	FP/SAL + montelukast vs FP/SAL							
	Snowise 2013	6	128	40,35 (2,93)**	130	37,70 (2,92)**	2,65 (-0,89; 6,19)	0,142

* średnie i 95% CI zostały odczytane z wykresu z publ kacji Virchow 2019 za pomocą programu graficznego GetData Graph Digitizer 2.26, przez autorów AKL wnioskodawcy, co wiąże się z ryzykiem ich nieprecyzyjnego oszacowania
** średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów, źródło suplement do publikacji Snowise 2013
^ brak możliwości odczytania wartości 95% CI z wykresu ze względu na bardzo podobny przebieg zmian w grupie badanej i kontrolnej, zgodnie z informacją przedstawioną w AKL wnioskodawcy
Skróty: MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica, G – glikopironium, TIO – tiotropium; BUD/FORM - budezonid i formoterol, FP/SAL – flutikazonu propionian/ salmeterol, BDP/FORM - beklometazon i formoterol

4.1.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ze względu na różnicę w prezentacji wyników oceny bezpieczeństwa w badaniach TRIMARAN, Hoshino 2019, Hoshino 2016 i Snowise 2013 zdecydowano o prezentacji wyników poszczególnych badań osobno. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Badanie TRIMARAN - porównane bezpośrednie średnia dawka BDP/FORM/G vs średnia dawka BDP/FORM

W badaniu TRIMARAN w 52-tygodniowym okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka zgonu (w grupie BDP/FORM/G wystąpiły 3 zgony: 1 z powodu niewydolności lewej komory serca, 1 z powodu ostrego zapalenia trzustki i 1 z powodu raka żołądka i ostrej niewydolności serca –zdarzenia te oceniono jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem), zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem i podejrzewanych o związek z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii między grupą pacjentów przyjmujących BDP/FORM/G, a grupą stosującą BDP/FORM.

W niniejszej analizie przedstawiono poszczególne AEs, które wystąpiły u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup.

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych AEs zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej należały zaostrzenia astmy. Stosowanie BDP/FORM/G w porównaniu do BDP/FORM, wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zaostrzenia astmy, w 52 tygodniowym okresie obserwacji, RR=0,89 (95% CI: 0,81; 0,91).

Wśród pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych tj. zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy oraz wirusowa infekcja dróg oddechowych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowaną terapią a komparatorem.

U jednego pacjenta chorującego na nadciśnienie tętnicze z grupy BDP/FORM/G wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci migotania przedsionków o umiarkowanym nasileniu. Nie wymagało ono jednak zmiany stosowanej terapii.

W badaniu poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły ogółem u 5 pacjentów. Żadne z nich nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano również IS różnic między grupami w tym zakresie. W grupie BDP/FORM/G do zdarzeń tych należały: ostry zawał serca, migotanie przedsionków, zgon z powodu niewydolności serca. Z kolei w grupie BDP/FORM u jednego pacjenta wystąpiła niewydolność serca z powodu dysfunkcji lewej komory.

Szczegółową analizę bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.5.

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa dotycząca BDP/FORM/G vs BDP/FORM – okres obserwacji 52 tyg., dane dychotomiczne na podstawie publikacji Virchow 2019

Punkt końcowy		BDP/FORM/G	BDP/FORM	Ryzyko względne (95% CI)**	NNH/NNT (95% CI)**	p**
		n/N (%)	n/N (%)			
Zgon		3/576* (1)	0	OR=7,39 (0,77; 71,18)	-	>0,05
AE	Ogółem	431/576 (75)	455/574 (79)	0,94 (0,89; 1,01)	-	>0,05
	Podejrzewane o związek z leczeniem	22/576 (4)	19/574 (3)	1,15 (0,64; 2,09)	-	>0,05
SAE ogółem		28/576 (5)	22/574 (4)	1,27 (0,74; 2,18)	-	>0,05
AE prowadzące do zaprzestania terapii		4/576 (1)	5/574 (1)	0,80 (0,23; 2,73)	-	>0,05
AE[#]						
Zaostrzenie astmy		337/576 (59)	379/576 (66)	**0,89 (0,81; 0,97)**	**14 (8; 53)**	**<0,05**
Zapalenie jamy nosowej i gardła		71/576 (12)	79/576 (14)	0,90 (0,66; 1,21)	-	>0,05
Ból głowy		38/576 (7)	46/576 (8)	0,82 (0,55; 1,24)	-	>0,05
Wirusowa infekcja dróg oddechowych		15/576 (3)	26/576 (5)	0,57 (0,31; 1,06)	-	>0,05

* n=3 pacjentów z grupy badanej zmarło: 1 z powodu niewydolności lewej komory serca, 1 z powodu ostrego zapalenia trzustki i 1 z powodu raka żołądka i ostrej niewydolności serca. Zdarzenia te oceniono jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem
** obliczenia dokonane przez autorów AKL wnioskodawcy
# w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zdarzeń występujących u ≥5% pacjentów, w którejkolwiek z grup
Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, bd – brak danych, OR – iloraz szans liczony metodą Peto, G – glikopironium, TIO – tiotropium; BDP/FORM - beklometazon i formoterol

Badanie Hoshino 2019 - porównane bezpośrednie średnia dawka BUD/FORM + TIO lub montelukast vs średnia dawka BUD/FORM

W badaniu Hoshino 2019 profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji opisany został jedynie w sposób ogólny. Nie podano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Dodane do schematu BUD/FORM montelukast lub tiotropium były dobrze tolerowane. U pacjentów nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w 48-tygodniowym okresie obserwacji.

Najczęściej zgłaszanymi AEs w grupie stosującej BUD/FORM + montelukast (AEs pogrupowane według układów i narządów) były: zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia skórne. Najczęściej zgłaszanymi AEs w grupie stosującej BUD/FORM + TIO były: pleśniawki jamy ustnej, ból gardła, kaszel i dyskomfort w krtani.

Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Badanie Hoshino 2016 - porównane bezpośrednie średnia dawka BUD/LABA (brak danych dot. substancji) + TIO vs średnia dawka BUD/LABA (brak danych dot. substancji)

W badaniu Hoshino 2016 profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji opisany został jedynie w sposób ogólny. Nie podano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie oskrzeli, zaostrzenie astmy, zapalenie żołądka i jelit, ból głowy.

W grupie BUD/LABA (brak danych dot. substancji) + TIO 3 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (2 pacjentów z kaszlem i 1 z suchością jamy ustnej i nosa).

W badaniu stwierdzono niższy odsetek pacjentów z wahaniami ciśnienia w klatce piersiowej (*ang. asthma excavations*), w grupie BUD/LABA (brak danych dot. substancji) + TIO (13,5%) w porównaniu do grupy kontrolnej BUD/LABA (brak danych dot. substancji) (16,8%).

Żadne z odnotowanych SAE nie zostało uznane za związane z leczeniem.

Badanie Snowise 2013 - porównane bezpośrednie średnia dawka FP/SAL + montelukast vs średnia dawka FP/SAL

W okresie obserwacji wynoszącym 6 tyg. nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, między grupą chorych przyjmujących FP/SAL+ montelukast, a grupą stosującą FP/SAL.

W niniejszej analizie przedstawiono poszczególne AEs, które wystąpiły u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup. Wśród powyższych zdarzeń nie stwierdzono IS różnic pomiędzy analizowaną terapią a komparatorem. Zdarzenia te dotyczyły jedynie bólu głowy, który wystąpił u 6% pacjentów w obu ramionach.

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i została oceniona przez badaczy jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem. W badaniu nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie wyników badań biochemicznych, analizy moczu lub parametrów czynności życiowych. Jedynie u kilku pacjentów odnotowano przekroczenie norm w przypadku wyników klinicznych badań laboratoryjnych.

Szczegółową analizę bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.7.3.

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa dotycząca FP/SAL+ montelukast vs FP/SAL – okres obserwacji ok. 6 tyg., dane dychotomiczne na podstawie publikacji Snowise 2013

Punkt końcowy	FP/SAL+ montelukast	FP/SAL	Ryzyko względne (95% CI)*	p*
	n/N (%)	n/N (%)		
AE ogółem	10/132 (8)	15/135 (11)	0,68 (0,32; 1,43)	>0,05

Punkt końcowy	FP/SAL+ montelukast	FP/SAL	Ryzyko względne (95% CI)*	p*
	n/N (%)	n/N (%)		
AE[#]				
Ból głowy	8/132 (6)	8/135 (6)	1,02 (0,41; 2,56)	>0,05

* obliczenia dokonane przez autorów AKL wnioskodawcy
[#] w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zdarzeń występujących u ≥5% pacjentów, w którejkolwiek z grup
Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, FP/SAL – flut kazonu propionian/ salmeterol

4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł

4.1.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zdaniem analityków Agencji schemat terapii składający się LABA + ICS w wysokich dawkach lub LABA/ICS w wysokich dawkach powinien zostać uznany za komparator dla leku Trimbow z uwagi na m.in.: opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, którzy wskazali że schemat ten stanowi technologię alternatywne dla ocenianego preparatu oraz fakt rekomendowania przez wytyczne kliniczne wysokich dawkach ICS/LABA w omawianym wskazaniu (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszego opracowania).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – populacja pacjentów z POChP

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa technologii lekowej Trimbow wnioskodawca przedstawił również 3 badania RCT (TRIBUTE, TRINITY oraz TROLOGY) oraz 2 analizy zbiorcze uwzględniające wyniki badań TRINITY i TROLOGY opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych (Scuri 2017 zawierające ocenę zdarzeń sercowo-naczyniowych i Scuri 2017b, 2018 odnoszące się do incydentalnego zapalenia płuc i zaostrzeń choroby), w których populacje włączoną stanowili pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego (średnie dawki) BDP/FORM/G w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką POChP wskazują, że raportowane zdarzenia niepożądane, o najczęściej łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, są zazwyczaj typowe dla przebiegu POChP czy też podeszłego wieku pacjentów (średnio >63 lat) uczestniczących w badaniach i wynikających z niego chorób współistniejących (co najmniej jedno schorzenie współistniejące u >80% chorych). Zastosowanie terapii trójlekowej nie wpływają w większym stopniu na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe u pacjentów z POChP, jak również liczba zapaleń płuc w porównaniu z liczbą umiarkowanych/poważnych zaostrzeń pozostaje niska. Wszystkie zapalenia płuc sklasyfikowano jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

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

Informacje na podstawie ChPL

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z astmą są: dysfonia (1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym. U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle występują w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i występują rzadziej po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach leczenia).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych na podstawie ChPL Trimbow (zgłaszanych często [≥1/100 do <1/10]) należą: zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, ból głowy i 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: zakażenie dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.

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

- Nie stosować w stanach ostrych

Produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia choroby (tzn. w terapii ratunkowej).

- Nadwrażliwość

Zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości po podaniu tego produktu leczniczego.

- 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). Należy natychmiast przerwać leczenie, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.

- Nasilenie się choroby

Zaleca się nie przerywać nagle leczenia. Jeśli pacjenci uważają, że leczenie jest nieskuteczne, powinni kontynuować leczenie i zwrócić się do lekarza o poradę. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na nasilenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena sposobu leczenia. Nagłe lub postępujące nasilenie objawów może zagrażać życiu.

- Wpływ na układ krążenia

Podczas stosowania produktu leczniczego Trimbow należy zachować ostrożność, u pacjentów z: zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią [przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca, w tym migotanie przedsionków], 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 tętniakiem oraz u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzewanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), wrodzonym lub wywołanym przez produkty lecznicze. Pacjenci z rozpoznaniem powyższych chorób układu krążenia zostali wykluczeni z badań klinicznych nad produktem leczniczym Trimbow. Z ograniczonych danych dotyczących pacjentów z astmą ze współistniejącymi chorobami układu krążenia lub czynnikami ryzyka wynika, że u tego typu pacjentów również istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zakażenia grzybicze lub dysfonia.

Jeśli planuje się znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Trimbow przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca. Należy ponadto zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym 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.

- Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas wziewnego przyjmowania każdego z kortykosteroidów, szczególnie przepisywanych w dużych dawkach do stosowania przez długi okres. Dawka dobowa produktu leczniczego Trimbow odpowiada średniej dawce kortykosteroidu podawanego wziewnie; ponadto wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego przyjmowania kortykosteroidów.

Produkt leczniczy Trimbow należy podawać ostrożnie pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc i u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych.

- Hipokaliemia

Leczenie agonistą receptorów beta-2 może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Może się to przyczynić do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu krążenia

- 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.

- Działanie przeciwcholinergiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania glikopironium u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu.

- 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.

- Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów.

- Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 8,856 mg etanolu na rozpylenie, co jest równoważne 17,712 mg na dawkę składającą się z dwóch rozpyleń. Teoretycznie jest możliwe wystąpienie interakcji, u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących disulfiram lub metronidazon.

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess, 10.06.2021 r. odnaleziono dane dotyczące 1273 zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym Trimbow. Do najczęściej rejestrowanych działań niepożądanych należały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (526 zgłoszeń); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (282 zgłoszeń), zaburzenia układu nerwowego (220 zgłoszeń) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (208 zgłoszeń).

EMA, FDA, URPL

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Trimbow.

4.2. **Komentarz Agencji**

Celem przedmiotowej analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Trimbow (preparat złożony beklometazon/formoterol/glikopironium, substancje z grupy ISC/LABA/LAMA) w leczeniu podtrzymującym astmy, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego ze średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) i długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Wnioskodawca jako komparatory 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).

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z przyjętymi komparatorami. Ponad to ze względu na zbyt duże różnice w projektach i sposobie prezentowania wyników w odnalezionych badaniach: TRIMARAN dla technologii wnioskowanej oraz trzech badaniach dla komparatorów: Hoshino 2016 i Hoshino 2019 dla schematu ICS/LABA + TIO oraz Snowise 2013 i Hoshino 2019 dla schematu ICS/LABA + LTRA (montelukast), możliwe było tylko jakościowe zestawienie wyników dla punktów końcowych dot. częstości zaostrzeń astmy, czynności płuc (w tym zmiany FEV1 oraz PEF względem wartości początkowej) oraz oceny objawów astmy. Wyniki niniejszego zestawienia należy interpretować z ostrożnością ze względu na liczne różnice między badaniami.

Należy podkreślić, że obecnie pacjenci z astmą nie mają dostępu do refundowanej terapii LAMA. Dodatkowo uwzględnione przez wnioskodawcę substancje czynne z grupy LAMA: glikopironium oraz umeklidyna oraz terapia trójlekowa z jednego podajnika zawierająca flutykazan/umeklidynium/wilanterol (FLUT/UMEC/VI) nie są obecnie zarejestrowane przez EMA w leczeniu astmy. Co więcej dane przedstawione przez wnioskodawcę w APD nie wskazują na to, że terapia FLUT/UMEC/VI z jednego podajnika jest obecnie stosowana przez pacjentów z populacji docelowej. Tym samym uznano, że włączone do AKL wnioskodawcy porównanie pośrednie Trimbow (BDP/FORM/G) vs FLUT/UMEC/VI nie odnosi się do porównania ocenianego leku z aktualnie stosowaną we

wnioskowanym wskazaniu technologią, którą można określić jako alternatywną, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań (…).

Ograniczeniem przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest brak uwzględnienia jako komparatorów wszystkich aktualnie stosowanych, refundowanych oraz rekomendowanych przez wytyczne kliniczne schematów leczenia dla pacjentów z brakiem kontroli astmy w przypadku stosowania ICS w średnich dawkach oraz LABA.

Wytyczne praktyki klinicznej (GINA 2021, NICE 2021, BTS/SIGN 2019), u pacjentów z brakiem kontroli astmy w przypadku stosowania ICS w średnich dawkach oraz LABA rekomendują m.in. zwiększenie dawki ICS w ramach terapii złożonej z ICS i LABA. Potwierdzili to również ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni podkreślając, że schemat składający się z wysokich dawek ICS i LABA, podawanych w jednym lub dwóch inhalatorach, stanowi technologię alternatywną dla ocenianego preparatu we wnioskowanym wskazaniu. Odpowiedzi ekspertów co do odsetka pacjentów, którzy stosują schemat oparty o wysokie dawki ISC/LABA były zróżnicowane. Według prof. E. Czarnobilskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie alergologii, schemat ten obecnie stosowany jest u 70% pacjentów w omawianym wskazaniu, natomiast w opinii prof. K. Jahnz – Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii, stosowany jest u 5%. Prof. R. Kieszko, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc nie określił odsetka pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, którzy stosują schemat oparty o wysokie dawki ISC/LABA. Ze względu na powyższe zdaniem analityków Agencji terapia ICS w wysokich dawkach/+LABA powinna zostać uznana za komparator dla wnioskowanej interwencji.

Należy jednak wskazać, że wytyczne GINA 2021 podają, iż skojarzenie wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów oraz betamimetyków wziewnych długodziałających (ISC/LABA), może być rozważane u dorosłych i osób dorastających, niemniej jednak zwiększenie dawek wziewnych kortykosteroidów generalnie wiąże się z niewielką dodatkową korzyścią, zwiększa się natomiast ryzyko skutków ubocznych. Wysokie dawki są rekomendowane tylko na okres 3-6 miesięcy.

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań odnoszących się do efektywności praktycznej leku Trimbow we wnioskowanym wskazaniu. Tym samy trudno ocenić jaki będzie efekt zastosowania leku Trimbow w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności terapii z użyciem produktu Trimbow (beklometazon/formoterol/glikopironium, BDP/FORM/G) stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Technika analityczna

Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencję tj. terapię produktem leczniczym Trimbow (BDP/FORM/G) porównano ze stosowaniem:

- produktu złożonego LABA z ICS w średnich dawkach łącznie z lekiem LAMA (schemat LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA; leki LAMA nierefundowane w leczeniu astmy),
- produktu złożonego LABA z ICS w średnich dawkach łącznie z doustnym antagonistą receptora leukotrienowego, (schemat LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA; wszystkie składniki refundowane w leczeniu astmy),
- produkty jednoskładnikowe LABA, ICS w średnich dawkach i LAMA (leki LAMA nierefundowane w leczeniu astmy),
- produktu złożonego LABA z LAMA łącznie z ICS w średnich dawkach (schemat LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach; leki LABA/LAMA nierefundowane w leczeniu astmy).

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie podstawowej przyjęto 1-roczny horyzont czasowy. W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy w zakresie od miesiąca do 5 lat.

Dyskontowanie

Roczną stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych przyjęto jedynie dla wariantów analizy wrażliwości, w których horyzont czasowy przekraczał 1 rok. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Model

W analizie wykorzystano model opracowany *de novo* w programie Excel.

Parametry modelu dotyczące m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji,

Skuteczność kliniczna

Ponieważ wg wnioskodawcy nie istnieje możliwość jednoznacznego potwierdzenia przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorami w ramach modelowania nie uwzględniono różnic w efektach zdrowotnych porównywanych terapii.

Jedynym, uwzględnionym w analizie wnioskodawcy, parametrem dotyczącym efektów zdrowotnych jest waga użyteczności, którą przypisano wszystkim porównywanym schematom terapeutycznym na tym samym poziomie (równym 0,75). Parametr ten określono na podstawie publikacji (Grabowska 2006, Uchmanowicz 2010) zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz medycznych.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty wnioskowanej interwencji
- koszty komparatorów,

Koszt produktu Trimbow

Obecnie produkt Trimbow refundowany jest w leczeniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w ramach grupy limitowej (199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi). W niniejszej analizie wnioskodawca przyjął, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Trimbow we wnioskowanym wskazaniu, preparat będzie finansowany w ramach tej samej grupy limitowej, z 30% odpłatnością do wysokości limitu finansowania.

W analizie uwzględniono proponowaną przez wnioskodawcę cenę zbytu netto leku Trimbow . Koszt dla NFZ refundacji 1 opakowania leku Trimbow wyniesie .

Tabela 25. Koszty wnioskowanej terapii

Produkt	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Limit finansowania	WDŚ [PLN]
Trimbow, aerozol inhalacyjny, 87/5/9 mcg					

Ponieważ lek Trimbow stosowany w leczeniu POChP znajduje się obecnie w części D Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w niniejszej analizie założono, że zostanie tam wpisany również w ramach leczenia astmy. Oznacza to jego bezpłatne wydawanie pacjentom w wieku ≥75 lat. Odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych przyjęto na podstawie wyników z raportu Narodowego Funduszu Zdrowia („NFZ o zdrowiu. Astma") dotyczących stosowania leków zawierających budezonid wśród pacjentów z potwierdzoną diagnozą astmy na podstawie analizy świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych. Przedstawiony w tej analizie odsetek pacjentów w wieku >70 lat wyniósł 12,5% i taką wartość przyjęto w niniejszej analizie dla odsetka pacjentów, którzy będą bezpłatnie korzystali z wnioskowanej terapii. Uwzględniając powyższy odsetek koszt dziennej dawki (DD) produktu Trimbow przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Koszt dziennej dawki wnioskowanej terapii

Koszty komparatora

W związku z tym w opracowaniu uwzględniono leki z następujących grup limitowych:

W przypadku leków LAMA i LABA/LAMA przyjęto brak refundacji w analizowanym wskazaniu i 100% odpłatność świadczeniobiorcy do wysokości ceny detalicznej leku. W analizie podstawowej koszt leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. i danych sprzedażowych NFZ w pierwszych 3 kwartałach 2020 roku.

Poniżej przedstawiono koszty DD leków wchodzących w skład komparatorów uwzględniające wydawanie ich bezpłatnie pacjentom 75+. Koszt średni jest ważony wg danych sprzedażowych NFZ w 2020 roku.

Tabela 27. Koszt DD leków, wchodzących w skład komparatorów

Grupa	Koszt DD z perspektywy NFZ [PLN]			Koszt DD z perspektywy pacjenta [PLN]		
	średni, ważony	minimalny	maksymalny	średni, ważony	minimalny	maksymalny
LABA	1,82	1,69	1,90	0,14	0,09	0,83
LABA/ ICS w średnich dawkach	3,43	2,66	6,79	0,53	0,11	1,57
LAMA	0 *	0 *	0 *	3,75	3,42	4,16
ICS w średnich dawkach	1,24	1,03	1,87	0,21	0,09	3,25
LABA/ LAMA	0 *	0 *	0 *	5,83	5,78	5,90
LTRA	2,23	2,15	2,23	1,52	0,92	3,19

* brak refundacji w leczeniu astmy

Dawkowanie i compliance

Dawkowanie leków określono na podstawie zdefiniowanych dobowych dawek (DD) według WHO oraz zawartości substancji czynnych w ocenianym produkcie złożonym. Dla wnioskowanej technologii przyjęto dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę, zgodnie z ChPL Trimbow.

W analizie uwzględniono również wskaźnik *compliance* określający odsetek przyjętych dawek przez standardowego pacjenta wśród dawek zalecanych. Wnioskodawca nie odnalazł danych dotyczących przestrzegania zalecanego schematu dawkowania wśród polskich pacjentów z analizowanej populacji, w związku z czym odsetek ten (67,8%) przyjęto na podstawie badania dzieci z Chin (Zhao 2021). W ramach analizy wrażliwości testowano wartość wskaźnika *compliance* w zakresie od 51% do 100%.

Ze względu na brak bezpośrednich dowodów potwierdzających wpływ wskaźnika *compliance* na wyższą skuteczność wnioskowanej technologii nad komparatorami oraz ze względu na założony krótki horyzont czasowy, w analizie przyjęto jednakowy wskaźnik dla wszystkich porównywanych schematów terapeutycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie parametry i założenia scenariusza podstawowego analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 28. Założenia analizy podstawowej wnioskodawcy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej - analiza konsekwencji kosztów (CCA) i analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Skróty: ICS - glikokortykosteroidy wziewne, LABA - długodziałający β2-agonista / β2-mimetyk, LAMA - długodziałający antagonista receptorów muskarynowych, LTRA - leki przeciwleukotrienowe

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczny koszt z perspektywy NFZ stosowania produktu leczniczego Trimbow, w przypadku objęcia go refundacją, będzie

Z perspektywy wspólnej roczny koszt stosowania produktu leczniczego Trimbow będzie

Oszacowane na podstawie powyższych danych dopłaty pacjentów do analizowanych terapii oraz koszty inkrementalne z perspektywy pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa pacjenta

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, ceny progowe 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.

Tabela 31. Analiza podstawowa – progowe ceny zbytu netto

* leki LAMA i leki LABA/LAMA nie refundowane w analizowanym wskazaniu – pełnopłatne dla pacjenta

W związku z wynikami AKL, z uwagi na brak randomizowanych badaniach klinicznych leku Trimbow, w których porównano wnioskowaną interwencję z refundowanymi komparatorami (a tym samym brak możliwości przedstawienia dowodów z badań randomizowanych o wyższości leku nad refundowanymi komparatorami), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Należy wskazać, iż cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji „*musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (…) dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania*”.

Wnioskodawca przeprowadził obliczenia ceny produktu leczniczego Trimbow względem jedynego w pełni refundowanego komparatora, przy uwzględnieniu najtańszych preparatów z grupy ICS/LABA w skojarzeniu z LTRA. Oszacowane ceny były od cen wnioskowanych. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej - cena wg art. 13 ust. 3

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, testując zmiany najważniejszych parametrów analizy w 51 alternatywnych scenariuszach, których założenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy

Nr scenariusza	Opis scenariusza	
00	Analiza podstawowa	
01	Opcjonalna kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Ryczałt
02		30% odpłatność
03	Obecność Trimbow w astmie na liście D	Obecny
04		Nieobecny
05	Uwzględnione leki LABA	Formoterol
06		Salmeterol
07		Wszystkie leki
08	Uwzględnione leki LABA/ICS w średnich dawkach	Beklometazon + formoterol
09		Budezonid + formoterol
10		Flutykazon + salmeterol
11		Wszystkie leki
12	Uwzględnione leki LAMA	Glikopironium
13		Tiotropium
14		Umeklidynium
15		Wszystkie leki
16	Uwzględnione leki ICS w średnich dawkach	Budezonid
17		Cyklezonid
18		Flutykazon
19		Mometazon
20		Wszystkie leki
21	Uwzględnione leki LABA/LAMA	Indakaterol + gl kopironium
22		Olodaterol + tiotropium
23		Wilanterol + umeklidynium

Nr scenariusza	Opis scenariusza	
24		Wszystkie leki
25	Różne estymatory kosztu komparatorów	Średni ważony danymi z 2020 roku koszt komparatorów
26		Średni ważony danymi z 2019 roku koszt komparatorów
27		Minimalny koszt komparatorów
28		Maksymalny koszt komparatorów
29	Ceny komparatorów	Uwzględnij ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia
30		Uwzględnij potencjalne obniżki cen leków refundowanych
31	Refundacja LAMA w astmie	Brak
32		Uwzględniono
33	Refundacja LABA/LAMA w astmie	Brak
34		Uwzględniono
35	Odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych	12,9%
36		14,6%
37		12,5%
38		brak (0%)
39		wszyscy (100%)
40	Wskaźn k *compliance*	51%
41		67,8%
42		71%
43		100%
44	Horyzont czasowy	miesiąc
45		45 dni
46		rok
47		5 lat
48	Stopy dyskontowe = 0%	
49	Waga użyteczności	0,50
50		0,75
51		1,00

Przeprowadzona przez wnioskodawcę jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wzrost kosztów inkrementalnych zaobserwowano w przypadku:

- przyjęcia 5-letniego horyzontu czasowego (i przyjętej perspektywy),
- zmiany estymatora kosztu komparatorów (w zależności od przyjętego komparatora i wariantu analizy),
- przyjęcia 100% wskaźnika *compliance* (i przyjętej perspektywy.

Największy spadek kosztów inkrementalnych zaobserwowano w przypadku:

- przyjęcia 1-miesięcznego horyzontu czasowego (i przyjętej perspektywy),

- zmiany estymatora kosztu komparatorów (w zależności od przyjętego komparatora i wariantu analizy),
- przyjęcia 51% wskaźnika *compliance* (i przyjętej perspektywy.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, które w największym stopniu mają wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Dokładne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 12.4 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, które w największym stopniu mają wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej

Poniżej zaprezentowano diagramy Tornado przedstawiające scenariusze analizy wrażliwości (z perspektywy NFZ) o największym wpływie na koszty wnioskowanej interwencji w porównaniu z komparatorami. Diagramy oraz z perspektywy wspólnej przedstawione są w rozdziale 4.2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Rysunek 1. Diagram tornado dla porównania Trimbow vs LABA/ICS + LAMA ( )

Rysunek 2. Diagram tornado dla porównania Trimbow vs LABA/ICS + LTRA ( )

Rysunek 3. Diagram tornado dla porównania Trimbow vs LABA + ICS + LAMA ( )

Rysunek 4. Diagram tornado dla porównania Trimbow vs LABA/LAMA + ICS ( )

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wnioskodawca jako komparatory uwzględnił schematy: LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA, LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA, LABA + LAMA + ICS w średnich dawkach oraz LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do powyższych komparatorów, choć z uwagi na brak refundacji leków z grupy LAMA w astmie, odsetek pacjentów stosujących terapie trójlekowe z LAMA [redacted] Niemniej, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w ocenianej populacji można zastosować również zwiększenie dawki ICS w ramach terapii złożonej z ICS i LABA oraz teofilinę, które są obecnie finansowane w leczeniu astmy. Zdaniem analityków Agencji jako komparatory należało by uwzględnić również powyższe terapie. Dodatkowo analitycy Agencji zwracają uwagę na brak zasadności argumentu wnioskodawcy dotyczącego uwzględnienia jako komparatory wyłącznie schematów, których zastąpienie przez lek Trimbow będzie korzystne finansowo dla pacjenta.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów. Przedstawiono również zestawienie kosztów-konsekwencji przy założeniu jednakowej skuteczności wszystkich terapii. Wg analityków Agencji brak jest możliwości wnioskowania o równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologiami opcjonalnymi na podstawie przedłożonych wyników analizy klinicznej. Tym samym właściwszym podejściem byłoby zestawienie w ramach analizy konsekwencji kosztów realnych efektów danych terapii zamiast zakładania jednakowej skuteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny w celu oceny efektywności stosowania leku Trimbow w porównaniu z wybranymi komparatorami. Z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego wnioskodawca przyjął w ramach analizy ekonomicznej założenie o równej skuteczności wszystkich porównywanych interwencji. Zdaniem analityków Agencji przedłożone w ramach analizy klinicznej dowody naukowe nie umożliwiają wnioskowania o równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologiami opcjonalnymi.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto roczny horyzont czasowy. W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy w zakresie od miesiąca do 5 lat.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W przypadku horyzontu czasowego >1 rok przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne wartości użyteczności.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 5 AE wnioskodawcy):

- *Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie analizy klinicznej.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca nie przeprowadził w swej analizie porównania ze schematami zawierającymi glikokortykosteroidy wziewne (ICS) w wysokich dawkach + LABA, uzasadniając to m.in. następująco: „*wymagałyby to istotnej modyfikacji schematu leczenia (zakończenie stosowania produktu zawierającego ICS w wysokich dawkach, rozpoczęcie leczenia lekami z innych grup)"* oraz iż „*wiązałoby się to z istotnym wzrostem dopłaty pacjentów ( ) co oznacza, że nie będą preferowane przez chorych oraz lekarzy mających na względzie ich sytuację ekonomiczną*". Wg analityków Agencji argumenty te nie są wystarczające by pominąć porównanie z terapiami zawierającymi ICS w wysokich dawkach, zwłaszcza, że leki te są zalecane przez międzynarodowe wytyczne kliniczne oraz wymieniane przez ekspertów klinicznych jako stosowane we wnioskowanym wskazaniu. Również połączenie ICS w średnich dawkach z teofiliną (metyloksantynami) powinno, jako finansowane w analizowanym wskazaniu, zostać uwzględnione w analizie jako komparator.
- Analitycy Agencji nie widzą ponadto zasadności przyjętego przez wnioskodawcę założenia dotyczącego uwzględnienia jako komparatorów wyłącznie schematów, których zastąpienie przez lek Trimbow będzie korzystne finansowo dla pacjenta.
- W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami oraz brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, a tym samym brakiem możliwości wiarygodnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Trimbow względem przyjętych komparatorów, właściwszym podejściem byłoby przedstawienie, jako głównej, analizy konsekwencji kosztów.
- Wg analityków Agencji brak jest możliwości wnioskowania o równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologiami opcjonalnymi na podstawie przedłożonych wyników analizy klinicznej i tym samym wyniki analizy minimalizacji kosztów powinny być traktowane jako dodatkowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Do ograniczeń należy zaliczyć dostępne informacje na temat średniego zużycia analizowanych leków w praktyce klinicznej w Polsce. Pomimo braku opublikowanych danych w analizie uwzględniono najbardziej wiarygodne założenia i wartości parametrów dotyczących zużycia porównywanych interwencji. Przyjęto dane określone przez WHO lub opinie ekspertów klinicznych.*
- *Nie odnaleziono danych dotyczących przestrzegania zalecanego schematu dawkowania wśród pacjentów z analizowanej populacji Polski. W ramach analizy przyjęto wskaźnik compliance na poziomie obserwowanym w badaniu wśród dzieci z Chin.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Odsetek pacjentów w wieku 75+ z astmą przyjęto na podstawie danych dla grupy pacjentów w wieku 70 lat i starszych (wnioskodawca nie odnalazł danych dla grupy pacjentów w wieku 75+).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości skrajnych oraz testowanie powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego wnioskodawca nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii lub technologii podobnej oraz nie odnalazł opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy Agencji również nie odnaleźli podobnych analiz.

Zakres przeprowadzonej walidacji wewnętrznej można uznać za wystarczający. Walidacja zewnętrzna jest natomiast ograniczona przez brak publikacji dla terapii ocenianej w ramach niniejszej analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Porównanie kosztowe z dodatkowymi komparatorami

W opinii analityków Agencji zasadnym jest przedstawienie porównania z dodatkowymi, oprócz przedstawionych w AE wnioskodawcy, komparatorami (w tym ze schematami zawierającymi ICS w dawkach wysokich i LABA oraz połączenia ICS w dawkach średnich, LABA i metyloksantyn, do grupy których należy teofilina). Wyjaśnienie zasadności tego podejścia przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.

Poglądowe zestawienie rocznych kosztów leczenia produktem leczniczym Trimbow z wybranymi dodatkowymi komparatorami nieuwzględnionymi przez wnioskodawcę przedstawiono w tabeli poniżej. Do obliczeń wykorzystano roczne koszty poszczególnych terapii przedstawione w kalkulatorze wnioskodawcy. Pozostałe parametry analizy (wskaźnik *compliance* na poziomie 67,8%) pozostawiono bez zmian.

Tabela 36. Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie kalkulatora wnioskodawcy - zestawienie rocznych kosztów leczenia produktem leczniczym Trimbow i komparatorami dodatkowymi w ocenie Agencji

Skróty: ICS - glikokortykosteroidy wziewne, LABA - długodziałający β2-agonista / β2-mimetyk, LAMA - długodziałający antagonista receptorów muskarynowych, XAN - Ksantyny (metyloksantyny)

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę opłacalności stosowania terapii z użyciem produktu Trimbow (beklometazon/formoterol/glikopironium) w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych 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. Analizę wykonano techniką minimalizacji kosztów (CMA) oraz konsekwencji kosztów (CCA) w porównaniu ze schematami:

- ICS (średnie dawki)/LABA + LAMA (w dwóch inhalatorach),
- ICS (średnie dawki) + LABA + LAMA (w trzech inhalatorach),
- ICS (średnie dawki)/LABA + LTRA,
- ICS (średnie dawki) + LABA/LAMA.

W ramach wariantów podstawowych obu technik analitycznych wnioskodawca porównał koszt stosowania leku Trimbow ze średnimi, ważonymi sprzedażą, kosztami stosowania poszczególnych komparatorów. W ramach zestawienia kosztów i konsekwencji założono jednakową skuteczność wszystkich analizowanych terapii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczny koszt z perspektywy NFZ stosowania produktu leczniczego Trimbow, w przypadku objęcia go refundacją, będzie Z perspektywy wspólnej roczny koszt stosowania produktu leczniczego Trimbow będzie

Należy zwrócić uwagę, że leki z grupy LAMA (a także połączenia tych leków, czyli LAMA/LABA), nie są refundowane w Polsce w tym schorzeniu i w ramach analizy podstawowej przyjęto założenie, że pacjenci nabywają te leki z pełną odpłatnością.

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W związku z tym wnioskodawca przeprowadził również obliczenia ceny produktu leczniczego Trimbow względem najtańszych preparatów składających się na jeden w pełni refundowany komparator, czyli schemat ICS/LABA w skojarzeniu z LTRA.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest brak porównania z pozostałymi, stosowanymi w analizowanym wskazaniu, komparatorami. Wnioskodawca w analizie pominął również w ramach uwzględnionych komparatorów schematy zawierające teofilinę, która jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu i również powinna zostać uwzględniona w analizie jako komparator.

Analitycy Agencji nie widzą ponadto zasadności przyjętego przez wnioskodawcę założenia dotyczącego uwzględnienia jako komparatorów wyłącznie schematów, których zastąpienie przez lek Trimbow będzie korzystne finansowo dla pacjenta.

Wątpliwości budzi również założenie o równej skuteczności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. Zdaniem analityków Agencji przedłożone w ramach analizy klinicznej dowody naukowe nie pozwalają na wnioskowanie o równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologiami opcjonalnymi i tym samym brak jest uzasadnienia dla przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu złożonego Trimbow (produkt złożony beklometazon, formoterol i glikopironium) w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2022 roku do 31 grudnia 2023 roku).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący, uwzględniający brak refundacji leku Trimbow w analizowanym wskazaniu, ze scenariuszem nowym, w którym przyjęto, że lek Trimbow zostanie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu i będzie wydawany pacjentom w aptece z odpłatnością 30%. Przyjęto, że w przypadku refundacji lek Trimbow zostanie wpisany do katalogu D Obwieszczenie MZ w leczeniu astmy, tym samym będzie wydawany bezpłatnie osobom powyżej 75 roku życia w ramach wskazania wnioskowanego.

W scenariuszu nowym założono, że lek Trimbow będzie zmniejszał udziały w rynku następujących schematów terapeutycznych:

- LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA,
- LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA,
- LABA + ICS w średnich dawkach + LAMA,
- LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach.

[redacted]

Z powyższych grup LAMA oraz LAMA/LABA nie są refundowane w Polsce w leczeniu astmy. Ponadto w oszacowaniach uwzględniono nierefundowany rynek leków, tj. [redacted] pacjentów, którzy stosują ww. opcje terapeutyczne za pełną odpłatnością w aptece.

W ramach analizy nie uwzględniono różnic w efektach klinicznych porównywanych technologii.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego przy uwzględnieniu zmian liczebności populacji docelowej i średniego czasu trwania terapii. Ponadto przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla leku Trimbow stanowią dorośli pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli astmy w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego LABA i ICS w średnich dawkach i u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie choroby w poprzednim roku.

W ramach szacowania wielkości populacji docelowej w wariancie podstawowym AWB uwzględniono:

- prognozę wielkości sprzedaży refundowanych produktów złożonych LABA z ICS w średnich dawkach stosowanych w leczeniu astmy i POChP, na podstawie uchwał Rady NFZ za II i IV kwartał roku, z lat 2014-2020 ( );
- odsetek rynku sprzedaży leków LABA/ICS w średnich dawkach stosowanych w leczeniu astmy, na podstawie danych sprzedażowych IQVIA z lat 2018 – 2020 oraz opublikowanych danych epidemiologicznych ( ),
- odsetek braku kontroli astmy po zastosowaniu LABA/ICS w średnich dawkach, na podstawie danych z opublikowanych badań ( ).

Liczebność populacji docelowej w scenariuszu podstawowym oszacowano na osób w 1. roku analizy i osób w 2. roku analizy.

Wnioskodawca uwzględnił niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (kończenie terapii przedwcześnie oraz pomijanie dawek). Przyjął na podstawie danych NFZ dotyczących stosowania budezonidu przez pacjentów z astmą w 2017 r., że standardowy pacjent chory na astmę stosuje terapię przez średnio 73,2 dnia w roku. W ten sposób oszacowano liczbę standardowych pacjentów stosujących analizowane interwencje przez cały rok.

W oszacowaniach przyjęto także, na podstawie danych NFZ dotyczących stosowania budezonidu wśród pacjentów z astmą, że odsetek pacjentów w wieku 75+ lat wśród pacjentów z astmą wynosi 12,5%.

Udziały w rynku

W wariancie podstawowym analizy, udziały poszczególnych schematów leczenia w ramach scenariusza istniejącego określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz wyników analizy kopreskrypcji leków LABA/ICS w średnich dawkach z innymi grupami leków w 2020 roku uzyskanych od PEX PharmaSequence.

W scenariuszu podstawowym założono docelowe wykorzystanie leku Trimbow w astmie na poziomie w 1. roku oraz w 2. roku refundacji (założenie wnioskodawcy). Przyjęto, że lek Trimbow będzie w większym stopniu zastępował terapie składające się z leków LABA, LAMA i ICS w średnich dawkach niż terapię LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA, co argumentowano większymi oszczędnościami dla pacjentów oraz faktem, że nie uwzględnia on grup leków wszystkich składników wnioskowanej technologii.

Z analizy modelu wnioskodawcy wynika, że powyższe udziały leku Trimbow zaimplementowano w podgrupie pacjentów leczonych komparatorami przyjętymi przez wnioskodawcę a nie w całej populacji docelowej. Prognozowane udziały leku Trimbow w całej populacji docelowej wyniosą w 1. roku refundacji i w 2. roku refundacji.

Szczegółowe zestawienie udziałów poszczególnych terapii w wariancie podstawowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Częstości stosowania poszczególnych schematów leczenia przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy (dane z modelu AWB)

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszty leków. Przyjęto analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

W scenariuszy podstawowym ceny komparatorów przyjęto za Obwieszczeniem Ministra Zdrowia wchodzącym w życie z dniem 1 marca 2021 roku. W analizie wrażliwości przeprowadzono symulację rzeczywistych kosztów refundowanych komparatorów oszacowanych na podstawie uchwały Rady NFZ przedstawiającej dane z pierwszych trzech kwartałów 2020 roku.

Szczegółowy opis uwzględnionych kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.1 niniejszego opracowania.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według przyjętych założeń przez wnioskodawcę lek Trimbow, tak jak pozostałe terapie uwzględnione w BIA, będzie stosowany w roku średnio przez 73,2 dnia. Przy powyższych założeniach liczba pacjentów z astmą, którzy rozpoczną terapię lekiem Trimbow wyniesie w 1. roku refundacji osób, a w 2. roku refundacji osób. Natomiast liczba pełnych rocznych terapii lekiem Trimbow wyniesie w 1. roku refundacji i w 2. roku refundacji. Szczegóły dotyczące oszacowań liczebności populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (2022 r. - 2023 r.)

Populacja	1. rok (min - maks.)	2. rok (min - maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Liczba pacjentów, którzy przyjmą co najmniej 1 dawkę analizowanych interwencji: Liczba standardowych pacjentów stosujących analizowane interwencje przez cały rok:	Liczba pacjentów, którzy przyjmą co najmniej 1 dawkę analizowanych interwencji: Liczba standardowych pacjentów stosujących analizowane interwencje przez cały rok:
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Pacjenci z astmą: Liczba standardowych pacjentów z POChP leczonych w 2020 r.:	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Liczba pacjentów, którzy przyjmą co najmniej 1 dawkę leku Trimbow: Liczba standardowych pacjentów stosujących lek Trimbow przez cały rok:	Liczba pacjentów, którzy przyjmą co najmniej 1 dawkę leku Trimbow: Liczba standardowych pacjentów stosujących lek Trimbow przez cały rok:

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Trimbow wydatki płatnika publicznego w 2. roku refundacji. Natomiast z perspektywy wspólnej odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Należy zauważyć, że wydatków z perspektywy wspólnej wynika z faktu, że jako komparatory zostały przyjęte terapie, które są Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]		Perspektywa wspólna [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku – Trimbow				
Koszty pozostałych terapii*				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku – Trimbow				
Koszty pozostałych terapii*				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku – Trimbow				
Koszty pozostałych terapii*				
Koszty sumaryczne				

*w ramach kosztów pozostałych terapii uwzględniono koszty stosowania: LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA, , LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA, , LABA + LAMA + ICS w średnich dawkach, LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach,

6.2.1. 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**	Wnioskodawca przedstawił dokładny opis wartości parametrów przyjętych do szacowania liczebności populacji docelowej. Wykorzystał do oszacowań dane sprzedażowe a nie dane epidemiologiczne, co argumentował ograniczoną dostępnością polskich danych epidemiologicznych i znacznym niedorozpoznaniem astmy w Polsce. Oszacowana liczebność populacji docelowej ma charakter raczej poglądowy z uwagi na niepewne wartości przyjętych parametrów, w szczególności średniego czasu stosowania terapii. Jednak do oszacowań kosztowych wykorzystano prognozowaną wie kość analizowanego rynku, pom jając najbardziej niepewny parametr. Przyjęto, że braku kontroli astmy na terapii LABA/ICS średnie dawki doświadcza pacjentów. Wartość ta jest zbliżona do danych wskazanych przez ekspertów ankietowanych przez Agencję, którzy wskazali, że takich pacjentów może być od 10% (pod warunkiem, że pacjenci znajdują się pod opieką ośrodków wyspecjalizowanych w terapii astmy ciężkiej i trudnej) do 30%.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Jednak 2-letni horyzont może nie być wystarczający do ustalenia się równowagi na rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**TAK**	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku, jednak w scenariuszu podstawowym nie uwzględniono rzeczywistych kosztów stosowania komparatorów. Uwzględniono je w analizie wrażliwości.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Wnioskodawca szczegółowo opisał jak będzie zmieniał się rynek leków stosowanych w populacji docelowej po wprowadzeniu do refundacji w astmie leku Trimbow. Jednak zdaniem analityków Agencji nie zostały uwzględnione spadki sprzedaży wszystkich schematów leczenia, które mogą być obserwowane w przypadku refundacji leku Trimbow.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	Wnioskodawca przyjął spójnie pomiędzy analizami, że komparatorami leku Trimbow są następujące schematy terapeutyczne: • LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA, • LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA, • LABA + ICS w średnich dawkach + LAMA, • LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**TAK**	Lek Trimbow jest aktualnie refundowany w leczeniu POChP. Wnioskodawca na podstawie danych z uchwał Rady NFZ wskazał, że liczba sprzedanych DD leku Trimbow w POChP w 2020 r. wyniosła [redacted] (dane z uchwał Rady NFZ), a w roku 2021 może wynieść [redacted] (prognoza wnioskodawcy), co przekłada się na [redacted]. Jednocześnie wnioskodawca przyjął, że udział leku Trimbow w przypadku jego refundacji w astmie wyniesie [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku w populacji leczonych przyjętymi komparatorami, co przekłada się na [redacted] i [redacted] udziału w całej populacji docelowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**NIE**	Założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku Trimbow w leczeniu astmy są spójne z danymi z wniosku dla 1. roku refundacji, ale w przypadku 2. roku refundacji zadeklarowana wielkość dostaw jest mniejsza o ok. [redacted] opakowań niż wynika z oszacowań AWB w wariacie podstawowym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	**TAK**	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK**	Wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdział 2 i 7 AWB):

- *W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.*
- *Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku oraz opinie 5 ekspertów klinicznych. Niemniej jednak, przy braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z Polski wykorzystano dane sprzedażowe, które nie pozwalają jednoznacznie określić liczby chorych stosujących daną technologię. Z tej przyczyny określona w ramach analizy liczebność całkowita wiązała się z wysoką niepewnością, wyniki dla wariantów skrajnych często przekraczały oczekiwaną liczebność wszystkich pacjentów z astmą w Polsce. Niemniej jednak, najwyższym czynnikiem odpowiadającym za obserwowaną niepewność obliczeń była wysokość parametru określającego średnią liczbę DD leczenia przeciwastmatycznego w roku u standardowego pacjenta. Jednakże parametr ten nie miał wpływu na wyniki kosztowe i wnioski z analizy, a jedynie na liczebność populacji docelowej.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Przy szacowaniu populacji docelowej uwzględniono wielkość DD refundacji produktów złożonych składających się z LABA i ICS w średnich dawkach, jednak nie uwzględniono terapii tymi lekami z dwóch oddzielnych inhalatorów, co może zaniżyć szacowaną wielkość analizowanego rynku. Jednak z uwagi na mniejszą wygodę stosowania powyższych leków z dwóch osobnych inhalatorów wydaje się, że liczba pacjentów stosujących dwa osobne inhalatory nie jest znaczna.
- Zdaniem analityków Agencji wnioskodawca za komparatory leku Trimbow, których udziały w rynku zmniejszą się w przypadku jego refundacji, powinien przyjąć również schematy składające się z LABA i ICS w wysokich dawkach oraz z LABA, ICS w średnich dawkach i teofiliny (XAN). Są to schematy rekomendowane przez wytyczne kliniczne w leczeniu pacjentów z astmą po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem LABA i ICS w średnich dawkach oraz refundowane w Polsce. Ponadto również zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję refundacja leku Trimbow w astmie spowoduje rzadsze stosowanie schematów składających się z LABA i ICS w wysokich dawkach. Ponadto jak wynika z danych wnioskodawcy LABA i ICS w wysokich dawkach są stosowane w populacji docelowej (stanowią analizowanego rynku leków).
- Zastrzeżenie analityków Agencji budzą wartości średniego czasu terapii przyjęte do oszacowania liczby pacjentów stosujących analizowane interwencje. W scenariuszu podstawowym przyjęto na podstawie danych dla budezonidu z raportu „NFZ o zdrowiu. Astma", że średni czas terapii w roku pacjentów z populacji docelowej wynosi , w scenariuszu , a w scenariuszu maksymalnym . Wartości te znacznie odbiegają od średnich liczb zdefiniowanych dawek dobowych (DDD) grup substancji czynnych stosowanych przez pacjentów powyżej 17 r.ż., realizujących recepty na refundowane leki stosowane w leczeniu astmy w 2019 r., przedstawionych w raporcie „NFZ o zdrowiu. Astma". Z raportu NFZ wynika, że średni czas terapii lekami LABA/ICS wynosił od 96,3 dnia (budezonid/formoterol) do 134 dni (beklometazon/formoterol), a średni czas terapii tiotropium (LAMA) wynosił 147,9 dnia. Ponadto czas stosowania innych niż budezonid glikokortykosteroidów w monoterapii wynosił od 186 dni w przypadku mometazonu do 341 dni w przypadku cyklezonidu. Ponadto w oszacowaniach średniego czasu terapii wnioskodawca uwzględnił również dane dla osób poniżej 18 r.ż., które nie stanowią populacji docelowej leku Trimbow, i które jak wynika z raportu szybciej przerywają terapię niż pacjenci dorośli, co wpłynęło na zaniżenie przyjętych wartości. Jednakże finalnie przyjęty średni czas terapii nie wpływa na oszacowania kosztowe – zmiana tego parametru nie zmienia kosztów stosowania leku Trimbow i kosztów inkrementalnych. Parametr wykorzystano jedynie do oszacowania liczby standardowych pacjentów.

6.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawcy przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego) przy uwzględnieniu zmian parametrów przedstawionych w tabeli poniżej. Liczebność populacji w poszczególnych wariantach analizy przedstawiono w Tabela 38 AWA.

Tabela 41. Wartości parametrów uwzględnionych w scenariuszu podstawowym oraz scenariuszach skrajnych wnioskodawcy

Wyniki scenariuszy skrajnych wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku scenariusza maksymalnego koszt refundacji leku Trimbow, względem scenariusza podstawowego) odpowiednio w 1 i 2 roku refundacji. Z perspektywy wspólnej w wariancie maksymalnych względem wariantu podstawowego odnotowano

Tabela 42. Porównanie wyników scenariusza podstawowego oraz scenariuszy skrajnych analizy wnioskodawcy

Wariant analizy	Perspektywa NFZ [mln PLN]		Perspektywa wspólna [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku – Trimbow				
Podstawowy				
Minimalny				
Maksymalny				
Sumaryczne koszty inkrementalne				
Podstawowy				
Minimalny				
Maksymalny				

Ponadto wnioskodawca przeprowadził oszacowania dla 107 wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości. Wyniki wszystkich wariantów można odnaleźć w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rozdziale 3.3. Poniżej przedstawiono wyniki wariantów dla zmian wybranych parametrów modelu oraz wariantów z największą zmianą kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ lub wspólnej.

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ wskazały na Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, które w największym stopniu mają wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru – analiza podstawowa	Nowa wartość parametru	Koszty inkrementalne perspektywa NFZ [mln PLN]			
			I rok	II rok	I rok	II rok
Wartość z analizy podstawowej	-	-				
Odsetek astmy powyżej 'progu'						
Odsetek niewystarczającej kontroli astmy na terapii LABA/ICS w średnich dawkach						
Odsetek DD LABA/ICS średnie dawki stosowane w astmie						
% schematów leczenia w grupie LABA/ICS średnia						
Przejęcia udziałów komparatorów ty ko na podstawie udziału w rynku						
Ocena stopnia przejęcia rynku przez Trimbow refundowany w astmie						
Obecność Trimbow w astmie na liście D						
Różne estymatory kosztu komparatorów						

Parametr	Wartość parametru – analiza podstawowa	Nowa wartość parametru	Koszty inkrementalne perspektywa NFZ [mln PLN]			
			I rok	II rok	I rok	II rok
Ceny komparatorów						

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej w większości wariantów wskazywały na

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, które w największym stopniu mają wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej – wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej

Parametr	Wartość parametru – analiza podstawowa	Nowa wartość parametru	Koszty inkrementalne perspektywa wspólna [mln PLN]			
			I rok	II rok	I rok	II rok
Wartość z analizy podstawowej	-	-				
Odsetek astmy powyżej 'progu'						
Odsetek niewystarczającej kontroli astmy na terapii LABA/ICS w średnich dawkach						
Odsetek DD LABA/ICS średnie dawki stosowane w astmie						
% schematów leczenia w grupie LABA/ICS średnia						
Przejęcia udziałów komparatorów ty ko na podstawie udziału w rynku						
Ocena stopnia przejęcia rynku przez Trimbow refundowany w astmie						
Obecność Trimbow w astmie na liście D						
Różne estymatory kosztu komparatorów						
Ceny komparatorów						

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na brak zidentyfikowanych błędów modelu AWB oraz brak alternatywnych wartości parametrów, które należałoby uwzględnić w ramach obliczeń, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie nakładów finansowych jakie zostaną poniesione przez NFZ oraz NFZ i pacjentów w związku z refundacją leku Trimbow w leczeniu podtrzymującym astmy z niewystarczającą kontrolą objawów po zastosowaniu produktu złożonego LABA i ICS w średnich dawkach. Oszacowania przeprowadzono bazując na danych refundacyjnych NFZ, danych sprzedażowych IQVIA oraz opinii ekspertów. Przyjęto, że udział leków nierefundowanych w leczeniu astmy Ponadto założono, że lek Trimbow będzie zmniejszał udziały w rynku wyłącznie terapii lekami:

- LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA,
- LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA,
- LABA + ICS w średnich dawkach + LAMA,
- LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach,

z których leki z grup LAMA oraz schematy LAMA/LABA nie są refundowane w Polsce w leczeniu astmy.

Wyniki uzyskane przy powyższych założeniach wskazały na wydatków NFZ oraz z perspektywy wspólnej w przypadku objęcia refundacją leku Trimbow w analizowanym wskazaniu. W żadnym z wariantów analizy wrażliwości scenariusza podstawowego nie odnotowano . Również wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej były

Niemniej należy mieć na uwadze, że ze względu na liczne niepewności wynikające z przyjętych wartości parametrów wykorzystanych do szacowania wielkości analizowanego rynku leków oraz przyjętych udziałów poszczególnych schematów leczenia wyniki wariantu podstawowego należy interpretować z ostrożnością.

Warto wskazać, że zakładana wielkość zrefundowanych dawek dobowych (DD) leku Trimbow w astmie w wariancie podstawowym wyniosła w 1. roku refundacji i w 2. roku refundacji. Jednocześnie z danych z uchwał Rady NFZ wynika, ze liczba zrefundowanych DD leku Trimbow w POChP w roku 2020 wyniosła , a w roku 2021 może wynieść . W wariancie maksymalnym AWB zakładana wielkość zrefundowanych DD leku Trimbow w astmie została przyjęta na poziomie i wyniosła w 1. roku refundacji i w 2. roku refundacji, co skutkowało wydatkami NFZ na refundację leku Trimbow w astmie na poziomie i w kolejnych latach oraz . Analiza wrażliwości dla wariantu maksymalnego AWB wskazała, że w wariacie skrajnym w dwóch pierwszych latach refundacji.

Należy wskazać, że na uzyskane wyniki AWB wpływ mają również przyjęte komparatory. . Tymczasem jak wynika z danych sprzedażowych terapia LABA /+ ICS w wysokich dawkach a zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję jej udziały w rynku będą się zmniejszać w przypadku objęcia refundacją leku Trimbow. Ponadto lek Trimbow jest od schematu LABA + ICS wysokie dawki, LABA/ICS wysokie dawki i LABA/ICS średnie dawki + teofilina, przy uwzględnieniu średniego kosztu powyższych terapii. Co oznacza, że w przypadku wypierania powyższych terapii z rynku przez lek Trimbow

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca wskazał rozwiązania umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego, w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z refundacją produktu Trimbow.

Jako mechanizm pozwalający na uwolnienia środków finansowych w budżecie płatnika publicznego zaproponowano:

- propozycja 1 - redukcja kosztów stosowania leków zawierających substancję czynną sunitinibum, polegająca na zmniejszeniu ceny oficjalnej przy następnej decyzji refundacyjnej,
- propozycja 2 – objęcie refundacją wybranych leków biopodobnych lub leków „generycznych" po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i wynegocjowaniu cen tych leków zapewniających redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację cen leków oryginalnych. W oszacowaniach uwzględniono lek [redacted].

Zgodnie z wynikami AR, skutkiem zastosowania powyższych rozwiązań będzie uzyskanie oszczędności wynoszących [redacted] w horyzoncie analizy wpływu na budżet. Wygenerowane oszczędności są wystarczające do pokrycia dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją leku Trimbow.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, 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/,
- 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/,
- Szwecja - http://www.sbu.se/en/,
- Norwegia - https://www.fhi.no/en/.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.05.2021 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: trimbow, beclometasone, formoterolum, glycopyrronium.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację szkocką SMC 2021 dla produktu leczniczego Trimbow we wnioskowanym wskazaniu. W uzasadnieniu podano, iż produkt Trimbow oferuje dodatkową opcję leczenia chorym na astmę.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Trimbow w leczeniu astmy

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2021 (Szkocja)	Leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku	**Rekomendacja pozytywna.** Produkt Trimbow czyli połączenie beklometazon / formoterol / glikopironium oferuje dodatkowy opcję leczenia kortykosteroidem wziewnym o średniej dawce (ICS), długo działającym agonistą receptorów beta2 (LABA) i długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA) w pojedynczym inhalatorze.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 9 kwietnia 2021 r., znak PLR.4500.749.2021 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 2021 r., poz. 523.) w przedmiocie objęcia 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. Doprecyzowane przez wnioskodawcę wnioskowane wskazanie brzmi: leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów dorosłych 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.

Zaproponowana cena zbytu netto (CZN) leku Trimbow wynosi . Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej wykazu otwartego leków dostępnych w aptece na receptę z odpłatnością pacjenta na poziomie 30%. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji. Ponadto wnioskodawca zakłada, że lek zostanie dopisany do wykazu D Obwieszczenie MZ i będzie wydawany bezpłatnie pacjentom w wieku powyżej 75 r.ż. w analizowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Trimbow nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Obecnie lek Trimbow jest objęty refundacją w leczeniu podtrzymującym chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Ponadto lek Trimbow jest obecny na wykazie D Obwieszczenie MZ, tym samym jest wydawany bezpłatnie osobom powyżej 75 roku życia w ramach wskazania objętego refundacją.

Problem zdrowotny

Astmę definiuje się jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie skutkuje nadreaktywnością oskrzeli, prowadzącą do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, które występują głównie w nocy i nad ranem.

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Częściej na ciężką astmę chorują kobiety, a także osoby, u których stwierdzono nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalnie (kwas acetylosalicylowy i substancje pochodne). Uważa się, że większość chorych na ciężką astmę to alergicy (w badaniu ENFUMOSA ok. 65%). Oszacowany na podstawie danych GDB (*ang. Global Burden of Disease*) współczynnik chorobowości na astmę w 2017 r. w Polsce wynosił 4 917 na 100 000 osób, czyli 1,9 mln osób, a wskaźnik umieralności wynosił 12 osób na 1 mln ludności. Jednakże uwzględniając dane epidemiologiczne z Europy liczba osób w Polsce z astmą może sięgać około 4 mln.

Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli jej początek przypada na wiek dorosły, to częściej jest niealergiczna i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazał schematy: ICS (średnie dawki)/LABA + LAMA, ICS (średnie dawki) + LABA + LAMA, ICS (średnie dawki)/LABA + LTRA oraz ICS (średnie dawki) + LABA/LAMA.

W ocenie analityków Agencji za komparatory leku Trimbow należałoby również przyjąć schematy: LABA/+ICS w wysokich dawkach i LABA/+ICS w średnich dawkach + teofilina. Powyższe terapie są rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej oraz refundowane w Polsce w leczeniu astmy. Na zasadność przyjęcia jako komparatorów schematów LABA /+ ICS w wysokich dawkach wskazali również eksperci ankietowani przez Agencję.

Dodatkowo należy podkreślić, iż uwzględnione przez wnioskodawcę substancje czynne z grupy LAMA (glikopironium i umeklidynium) oraz połączenia w jednym inhalatorze substancji z grup LAMA/LABA, nie są aktualnie zarejestrowane przez EMA do stosowania w astmie, a ich zarejestrowane wskazanie dotyczy leczenia

przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Jedyną substancją z grupy LAMA zarejestrowaną przez EMA do stosowania w astmie jest tiotropium. Ponadto obecnie w Polsce w leczeniu astmy nie jest refundowany żaden lek z grupy LAMA, ani złożenia stosowane w jednym inhalatorze LAMA/LABA czy LAMA/LABA/ICS.

Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

W procesie wyszukiwania systematycznego wnioskodawca nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z przyjętymi komparatorami. Ze względu na zbyt duże różnice w projektach i sposobie prezentowania wyników w odnalezionych badaniach: TRIMARAN (dla technologii wnioskowanej BDP/FORM/G) oraz trzech badaniach dla komparatorów: Hoshino 2016 i Hoshino 2019 (dla schematu ICS/LABA + LAMA (tiotropium) oraz Snowise 2013 i Hoshino 2019 (dla schematu ICS/LABA + LTRA (montelukast)) możliwe było tylko jakościowe zestawienie wyników dla punktów końcowych dot. odsetka pacjentów z zaostrzeniami astmy, czynności płuc (w tym zmiany FEV1 oraz PEF względem wartości początkowej) oraz oceny objawów astmy. Wyniki niniejszego zestawienia należy interpretować z ostrożnością ze względu na liczne różnice między badaniami.

Z uwagi na fakt, że leki z grupy LABA + ICS lub LABA/ICS w wysokich dawkach są aktualnie finansowane i stosowane w populacji docelowej, a pacjenci z astmą nie mają dostępu do refundowanej terapii LAMA, analitycy Agencji

Skuteczność – zestawienie jakościowe wyników badań

Średnia dawka BDP/FORM/G vs średnia dawka ISC/LABA + LAMA lub średnia dawka ICS/LABA + LTRA

Zaostrzenia astmy

W badaniu TRIMARAN wykazano, że terapia BDP/FORM/G wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby, w porównaniu do BDP/FORM, po 52 tygodniowym okresie obserwacji, ryzyko względne=0,89 (95%CI: 0,81; 0,97), p<0,05, NNT=14 (95% CI: 8; 56). W badaniu Hoshino 2019 oceniono jedynie różnice w odsetku pacjentów z zaostrzeniami astmy po 48 tyg. leczenia względem wartości początkowej w grupie. U pacjentów, u których zastosowano schematy leczenia BUD/FORM + montelukast oraz BUD/FORM + TIO wykazano istotne statystycznie (p<0,05) zmniejszenie odsetka chorych z zaostrzeniami astmy w porównaniu do odsetka sprzed leczenia, odpowiednio z 34% do 20% w grupie BUD/FORM + montelukast oraz z 36% do 18% w grupie BUD/FORM + TIO. W grupie kontrolnej stosującej BUD/FORM nie odnotowano zmian w odsetku chorych z zaostrzeniami astmy po 48 tyg. leczenia.

Czynność płuc

W badaniu TRIMARAN wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zmianie porannej wartości FEV1 przed podaniem leków względem wartości wyjściowej, między grupą badaną, w której stosowano wnioskowaną technologię, a grupą pacjentów przyjmujących BDP/FORM, po 52 tygodniach terapii (p>0,05). W badaniu Hoshino 2019 wykazano istotną statystycznie większą poprawę w zmianie porannej wartości FEV1, po 48 tygodniach leczenia, w grupie BUD/FORM + montelukast oraz w grupie BUD/FORM + TIO, w porównaniu do grupy BUD/FORM, odpowiednio MD=73,4 (95% CI: 64,2; 82,6), p=0,047 i MD=89,8 (95% CI: 80,83; 98,77), p=0,035. Odnotowane IS różnice między grupami w badaniu Hoshino 2019 nie osiągnęły jednak minimalnej istotności klinicznej, zgodnie z przyjętym przez wnioskodawcę kryterium równym poprawie o co najmniej 100 ml. W badaniu Hoshino 2016 i Snowise 2013 wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany porannej wartości FEV1, między grupami BUD/LABA + TIO i BUD/LABA, po 48 tygodniach terapii (p=0,057) oraz między grupami FP/SAL + montelukast vs FP/SAL, po 6 tygodniach leczenia.

W badaniu TRIMARAN wykazano istotnie statystycznie większą poprawą średniego porannego oraz wieczornego PEF po 52 tygodniach terapii, względem wartości wyjściowych w grupie BDO/FORM/G, w porównaniu do grupy BDP/FORM, odpowiednio MD=10,3 (95% CI: 4,8; 15,7), p=0,0002 i MD=12,7 (95% CI: 7,3; 18,1), p<0,0001 - różnica między grupami nie osiągnęła jednak istotności klinicznej. W badaniu Snowise 2013 wykazano również brak istotnych statystycznie różnic między grupami FP/SAL + montelukast vs FP/SAL, w zakresie zmiany porannego i wieczornego PEF względem wartości wyjściowych, p=0,079 i p=0,135.

Kontrola objawów astmy

W badaniu TRIMARAN wykazano, że stosowanie technologii wnioskowanej BDP/FORM/G, w porównaniu do BDP/FORM, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie: zmiany wyniku ACQ, odsetka dni wolnych od objawów astmy oraz odsetka dni bez stosowania leczenia ratunkowego, po 52 tygodniach leczenia, (p>0,05). Również w badaniu Snowise 2013 wykazano brak istotnych statystycznie różnic między grupami FP/SAL + montelukast i FP/SAL w zakresie: zmiany wyniku ACQ, odsetka dni wolnych od objawów astmy oraz

odsetka dni bez stosowania leczenia ratunkowego, po 6 tygodniach leczenia, odpowiednio p=0,215, p=0,368 oraz p=0,142.

[redacted]

Bezpieczeństwo

Ze względu na różnicę w prezentacji wyników oceny bezpieczeństwa w badaniach TRIMARAN, Hoshino 2019, Hoshino 2016 i Snowise 2013 wyniki poszczególnych badań zaprezentowano osobno.

Badanie TRIMARAN - porównane bezpośrednie średnia dawka BDP/FORM/G vs średnia dawka BDP/FORM

W badaniu TRIMARAN w 52-tygodniowym okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka zgonu, zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem i podejrzewanych o związek z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii między grupą pacjentów przyjmujących BDP/FORM/G, a grupą stosującą BDP/FORM.

Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych AEs (które wystąpiły u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup) należały: zaostrzenia astmy, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy oraz wirusowe infekcje dróg oddechowych. Stosowanie BDP/FORM/G w porównaniu do BDP/FORM, wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zaostrzenia astmy, po 52 tygodniowym okresie obserwacji, RR=0,89 (95% CI: 0,81; 0,91) p<0,05. Wśród pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowaną terapią a komparatorem. W badaniu poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły ogółem u 5 pacjentów, żadne z nich nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem, nie odnotowano również IS różnic między grupami.

Badanie Hoshino 2019 - porównane bezpośrednie średnia dawka BUD/FORM + TIO lub montelukast vs średnia dawka BUD/FORM

Dodane do schematu BUD/FORM, montelukast lub tiotropium były dobrze tolerowane. U pacjentów nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w 48 tygodniowym okresie obserwacji. Najczęściej zgłaszanymi AEs, w grupie stosującej BUD/FORM + montelukast, (AEs pogrupowane według układów i narządów) były: zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia skórne. Najczęściej zgłaszanymi AEs, w grupie stosującej BUD/FORM + TIO były: pleśniawki jamy ustnej, ból gardła, kaszel i dyskomfort w krtani. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Badanie Hoshino 2016 - porównane bezpośrednie średnia dawka BUD/LABA (brak danych dot. substancji) + TIO vs średnia dawka BUD/LABA (brak danych dot. substancji)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie oskrzeli, zaostrzenie astmy, zapalenie żołądka i jelit, ból głowy. W grupie BUD/LABA (brak danych dot. substancji) + TIO 3 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (2 pacjentów z kaszlem i 1 z suchością jamy ustnej i nosa). Żadne z odnotowanych SAE nie zostało uznane za związane z leczeniem.

Badanie Snowise 2013 - porównane bezpośrednie średnia dawka FP/SAL + montelukast vs średnia dawka FP/SAL

W okresie obserwacji wynoszącym 6 tyg. nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, między grupą chorych przyjmujących FP/SAL+ montelukast, a grupą stosującą FP/SAL. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy, który wystąpił u 6% pacjentów w obu ramionach. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i została oceniona przez badaczy jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca porównał koszt stosowania leku Trimbow ze średnimi, ważonymi sprzedażą, kosztami stosowania poszczególnych komparatorów: ICS (średnie dawki)/LABA + LAMA (w dwóch inhalatorach), ICS (średnie dawki) + LABA + LAMA (w trzech inhalatorach), ICS (średnie dawki)/LABA + LTRA oraz ICS (średnie dawki) + LABA/LAMA z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent). W ramach zestawienia kosztów i konsekwencji założono jednakową skuteczność wszystkich analizowanych terapii. Analizę wykonano techniką minimalizacji kosztów (CMA) oraz konsekwencji kosztów (CCA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczny koszt z perspektywy NFZ stosowania produktu leczniczego Trimbow, w przypadku objęcia go refundacją, będzie

Z perspektywy wspólnej roczny koszt stosowania produktu leczniczego Trimbow będzie

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji) wnioskodawca przeprowadził obliczenia ceny produktu leczniczego Trimbow względem najtańszych preparatów składających się na jeden w pełni refundowany komparator, czyli schemat ICS/LABA w skojarzeniu z LTRA.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest brak porównania z pozostałymi, stosowanymi w analizowanym wskazaniu, komparatorami: LABA i ICS w dawkach wysokich (jako produkt złożony lub w politerapii) oraz LABA i ICS w średnich dawkach + XAN (teofilina). Zestawienie kosztów leczenia powyższych terapii przeprowadzone przez analityków Agencji wykazało, że roczne koszty ich stosowania

Z perspektywy wspólnej było to odpowiednio:

Wątpliwości analityków Agencji budzi również zasadność przyjęcia przez wnioskodawcę założenia dotyczącego uwzględnienia jako komparatory wyłącznie schematów, których zastąpienie przez lek Trimbow będzie korzystne finansowo dla pacjenta oraz założenia o równej skuteczności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Oszacowania przeprowadzono bazując na danych refundacyjnych dotyczących wielkości rynku leków ICS w średnich dawkach/LABA, a nie danych epidemiologicznych dotyczących liczby osób chorych na astmę.

W ramach oszacowań przyjęto, że lek Trimbow będzie zmniejszał udziały schematów: LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA, LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA (montelukast), LABA + ICS w średnich dawkach + LAMA, LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach. Jednocześnie założono, że . Udział leku Trimbow w populacji docelowej

przyjęto na poziomie w 1. roku refundacji i w 2. roku refundacji (odpowiednio

Zgodnie z wariantem podstawowym wnioskodawcy objęcie refundacją leku Trimbow w analizowanym wskazaniu, Natomiast z perspektywy wspólnej odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

Należy zauważyć, że wydatków z perspektywy wspólnej wynika z faktu, że jako komparatory zostały przyjęte terapie, które są

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ wskazały na W żadnym z wariantów analizy wrażliwości scenariusza podstawowego nie odnotowano . Również wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej były

Niemniej należy mieć na uwadze, że ze względu na liczne niepewności wynikające z wybranych komparatorów, przyjętych wartości parametrów wykorzystanych do szacowania wielkości analizowanego rynku leków oraz przyjętych udziałów poszczególnych schematów leczenia wyniki wariantu podstawowego należy interpretować z ostrożnością.

Wydaje się też, że zakładana liczba zrefundowanych dawek dobowych (DD) leku Trimbow w astmie w wariancie podstawowym na poziomie w 1. roku refundacji (opakowań) i w 2. roku refundacji (opakowań), może być niewystarczająca na pokrycie zapotrzebowania na ten lek. Tym bardziej, że obecnie pacjenci chorzy na astmę nie mają dostępu do refundowanej terapii LAMA.

W ramach wariantu maksymalnego wnioskodawcy koszt refundacji leku Trimbow, względem scenariusza podstawowego) odpowiednio w 1 i 2 roku refundacji. Z perspektywy wspólnej w wariancie maksymalnych względem wariantu podstawowego odnotowano Analiza wrażliwości dla wariantu maksymalnego analizy wskazała, że w wariacie skrajnym w dwóch pierwszych latach refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjne dla produktu leczniczego Trimbow we wnioskowanym wskazaniu: szkocką SMC 2021. Jako uzasadnienie decyzji podano, iż produkt Trimbow oferuje dodatkową opcję leczenia chorym na astmę.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej		
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 2 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.	TAK	Doprecyzowano wskazanie oraz przesłano informację, że „*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 gl kopironium: 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 aklidyny, ty ko 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 gl kopironium, umeklidynę oraz aklidynę 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 Trimbow będzie korzystne finansowo dla pacjenta nie wydaje się właściwe. Względy ekonomiczne w przypadku wyboru kolejnej linii leczenia są ważne, ale przede wszystkim	NIE	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie nieuwzględnienia jako komparatorów schematów LABA + ICS w wysokich dawkach, LABA/ICS w wysokich dawkach oraz LABA/ICS w średnich dawkach + teofilina, jednak stanowisko analityków Agencji nie uległo zmianie w tym zakresie. Wnioskodawca wskazał także przyczyny wykluczenia aklidyny z grona uwzględnionych LAMA. Analitycy Agencji akceptują przedstawione argumenty. Analitycy Agencji zapytali ekspertów o stosowanie leków z grupy LAMA, w szczególności leków niezarejestrowanych w astmie, w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. Prof. Czarnobilska wskazała, że oprócz tiotropium stosowane są u tych pacjentów umeklidynium oraz gl kopironium. Prof. Kieszko podał, że umeklidynium oraz glikopironium mogą być stosowane w kombinacjach trójlekowych w jednym inhalatorze.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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.		
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 wyn ków 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 wartość 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 wyn ków 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	TAK	Uzupełniono.
W ramach analizy ekonomicznej		
4. 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 wyn ków zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Nie odnaleziono badań bezpośrednich oraz nie przeprowadzono porównań pośrednich, wskazujących na terapeutyczną równorzędność leku Trimbow 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.	TAK	Wnioskodawca wyjaśnił swoje podejście, natomiast stanowisko analityków Agencji nie uległo zmianie w tym zakresie i zostało przedstawione w ramach AWA.
5. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wyn kających 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 wyn ków zdrowotnych wyn kających 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.	NIE	Wnioskodawca wskazał, że względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego między porównywanymi technologiami, odstąpiono od przedstawienia wyników z odnalezionych badań w Analizie ekonomicznej.
6. 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	NIE/?	Wnioskodawca wyjaśnił, że właściwe obliczenia przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości. Natomiast nie zostały przedstawione ceny progowe

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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.		
W ramach analizy wpływu na budżet		
7. 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.	TAK	Wnioskodawca wyjaśnił, że „*aktualnie wnioskowana technologia jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu POChP, czyli w innym stanie klinicznym niż wskazanym we wniosku*”.
8. 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.	TAK	Przedstawiono zestawienie.
9. 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.	TAK	Przedstawiono uzasadnienie.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie przeprowadzono porównania z innymi adekwatnymi komparatorami.

Analiza kliniczna

- w analizie klinicznej wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych możliwych do zastosowania w populacji docelowej.

Analiza ekonomiczna:

- w analizie ekonomicznej nie z uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych możliwych do zastosowania w populacji docelowej,

Analiza wpływu na budżet:

- nie przedstawiono wariantu oszacowań liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych,
- nie zostały uwzględnione jako komparatory wszystkie leki, których udziały mogę się zmienić, po wprowadzeniu leku Trimbow do refundacji,
- nie testowano różnych propozycji cenowych wnioskowanego leku.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
TRIMARAN	Virchow J. et al., Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials, Lancet. 2019;394(10210):1737-1749, https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(19)32215-9 + supplement do publikacji
Hoshino 2019	Hoshino M, Akitsu K, Ohtawa J. Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2-agonist in for patients with asthma. J Asthma. 2019;56(9):995-1003
Hoshino 2016	Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Effects of the addition of tiotropium on airway dimensions in symptomatic asthma Allergy Asthma Proc. 2016;37(6):147-153
Snowise 2013	Snowise NG, Clements D, Ho SY, Follows RM. Addition of a 5-lipoxygenase-activating protein inh bitor to an inhaled corticosteroid (ICS) or an ICS/long-acting beta-2-agonist combination in subjects with asthma. Curr Med Res Opin. 2013;29(12):1663-74.
Scuri 2017	Scuri M, Singh D, Papi A i wsp. 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
Scuri 2017b	Scuri M, Vestbo J, Papi A i wsp. 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. Thorax, 2017;72(Suppl 3):A231-A232. https://thorax.bmj.com/content/72/Suppl_3/A231.2.abstract.
Scuri 2018	Scuri M, Vestbo J, Papi A i wsp. Association of Incident Pneumonia and Exacerbations with Extrafine Triple Therapy in One Single Inhaler in COPD. Pneumologie. 72(S 01):P579 https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1619369
TRIBUTE	Papi A , Vestbo J , Fabbri L i wsp. Extrafine Inhaled Triple Therapy Versus Dual Bronchodilator Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (TRIBUTE): A Double-Blind, Parallel Group, Randomised Controlled Trial. Lancet. 2018;391(10125):1076-1084
TRINITY	[36] Vestbo J , Papi A, Corradi M i wsp. 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;389(10082):1919-1929
TRILOGY	Singh D, Papi A, Corradi M i wsp. Single Inhaler Triple Therapy Versus Inhaled Corticosteroid Plus Long-Acting β2-agonist Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (TRILOGY): A Double-Blind, Parallel Group, Randomised Controlled Trial. Lancet. 2016;388(10048):963-73
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BTS/SIGN 2019	SIGN158 British guideline on the management of asthma, A national clinical guideline, 2019
ERS/ATS 2019	Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. Eur Respir J 2019.
GINA 2021	Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021.
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium (SMC). Beclometasone dipropionate / formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium 87mcg / 5mcg / 9mcg (Trimbow®) assessment of the product. 2021.
NICE 2021	Managing asthma, National Institute for Health and Care Excellence, NICE Pathways, Last updated: 03 February 2021.
PTA 2019	Kupczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Łukaszczyk A, i in., Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma, Adv Dermatol Allergol 2019.
Pozostałe publikacje	
Grabowska 2006	Grabowska Patrycja, Targowski Tomasz, Jahnz-Różyk Karina. Ocena jakości życia i wiedzy na temat szkodliwości palenia tytoniu u chorych hospitalizowanych w Klinice Pneumonologii. Prz. Lek. 2006: 63 (10) s.1071-1074
Uchmanowicz 2010	Uchmanowicz Izabella, Jankowska Beata, Panaszek Bernard, Fal Andrzej M. Wpływ czynn ków społeczno-demograficznych na jakość życia chorych na astmę oskrzelową. Alergol. Współcz. Info 2010: 5 (2) s.57-65.
NFZ 2020	NFZ o zdrowiu Astma, Warszawa, maj 2020, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia
Zhao 2021	Zhao D, Chen D, Li L, Zou Y, Shang Y, Zhang C, Zhang L, Pan J, Chen Q, Ai T, Ni Q. CARE: an observational study of adherence to home nebulizer therapy among children with asthma. Ther Adv Respir Dis. 2021 Jan-Dec;15:1753466620986391. doi: 10.1177/1753466620986391. PMID: 33541235.
OT.422.156.2020	Raport AOTMiT ws. Leku Enerzair Breezhaler we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyn ku 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

EMA 2015	Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma, 22 October 2015 CHMP/EWP/2922/01 Rev.1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
ChPL Trimbow	ChPL Trimbow, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trimbow-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 11.06.2021)
Santanello 1999	Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? Eur Respir J. 1999 Jul;14(1):23–27

15. Załączniki

Zał. 1. [redacted], 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, ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD), Centrum HTA, Kraków, marzec 2021

Zał. 2. [redacted], 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, ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ, Centrum HTA, Kraków, marzec 2021 (uzupełnienie: maj 2021)

Zał. 3. [redacted], Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu złożonego Trimbow® w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, ANALIZA EKONOMICZNA, Centrum HTA, Wersja 1.0, Kraków, marzec 2021 r.

Zał. 4. [redacted], Stosowanie produktu złożonego Trimbow® w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, ANALIZA RACJONALIZACYJNA, Centrum HTA, Wersja 1.0, Kraków, marzec 2021

Zał. 5. [redacted], Stosowanie produktu złożonego Trimbow® w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET, Centrum HTA, Wersja 1.0, Kraków, marzec 2021

Zał. 6. Centrum HTA, 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