



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Trixeo Aerosphere  
(formoterol/glikopironium/budezonid)**

**we wskazaniu:**

leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z POChP  
o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są  
odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS + LABA  
lub skojarzeniem LABA + LAMA

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.9.2022

Data ukończenia: 15 grudnia 2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AE/AEs</b>	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BDI</b>	kwestionariusz oceniający wyjściowy stopień nasilenia duszności (ang. Baseline Dyspnea Index)
<b>BEK</b>	beklometazon
<b>BUD</b>	budezonid
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health
<b>CAT</b>	test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (ang. COPD Assessment Test)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>COPD</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	dobowa dawka leków ustalona przez Światową Organizację Zdrowia
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DPI</b>	inhalator proszkowy (ang. dry powder inhaler)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FEV1</b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second)
<b>FOR</b>	formoterol
<b>FVC</b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second)
<b>GLI</b>	glikopironium
<b>GOLD</b>	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICS</b>	wziewny glikokortykosteroid
<b>ITT</b>	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LABA</b>	długodziałający b2-agonista (ang. long-acting b2-agonist)
<b>LAMA</b>	długodziałający cholinolityk (ang. long-acting muscarinic antagonist)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MDI</b>	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. metered-dose inhaler)

<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>SABA</b>	krótko działające $\beta$ 2-mimetyki wziewne
<b>SAEs</b>	poważne zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
<b>SAMA</b>	krótko działające leki przeciwocholinergiczne
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SGRQ</b>	kwestionariusz oceniający jakość życia chorych z POChP (ang. St. George's Respiratory Questionnaire)
<b>SMC</b>	Scottish Medicine Consortium
<b>TDI</b>	kwestionariusz oceniający zmianę stopnia nasilenia duszności (ang. Transition Dyspnea Index)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TIO</b>	tiotropium
<b>TRAEs</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment Related Adverse Events)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

---

<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZIN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
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 .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	31
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>32</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	34
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	35
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	39
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	43
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	43
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	43
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	48
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	51

4.3.	Komentarz Agencji .....	54
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>57</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy.....	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	57
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	60
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	65
5.4.	Komentarz Agencji .....	65
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>67</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	67
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	70
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	72
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	72
6.4.	Komentarz Agencji .....	73
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>75</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>80</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>86</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>88</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>91</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.10.2022  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1911.2022.7.ELA

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Trixeo Aerosphere (Formoteroli fumaras dihydricus + Glycopyrronium + Budesonidum), Aeroszol inhalacyjny, zawiesina, 5 mcg + 7,2 mcg + 160 mcg, 1 poj. 120 dawek, kod GTIN: 05000456071505
  - Wnioskowane wskazanie:
    - leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.
- 

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

- W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny:

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

---

Wnioskodawca:

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.10.2022 r., znak PLR.4500.1911.2022.7.ELA (data wpływu do AOTMiT 10.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trixeo Aerosphere (formoterol + glikopironium + budezonid), aerozol inhalacyjny, zawiesina, 5 mcg + 7,2 mcg + 160 mcg, 1 poj. 120 dawek, kod GTIN: 05000456071505;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.11.2022 r., znak OT.4230.9.2022.MR.9. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 01.12.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. ██████████  
██████████ Warszawa 2022.
- Analiza kliniczna. Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. ██████████  
██████████ Warszawa 2022.
- Analiza ekonomiczna. Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. ██████████  
Warszawa 2022.
- Analiza wpływu na budżet. Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. ██████████  
Warszawa 2022.
- Uzupełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Trixeo Aerosphere (formoterol + glikopironium + budezonid), aerozol inhalacyjny, zawiesina, 5 mcg + 7,2 mcg* + 160 mcg, 1 poj. 120 dawek, kod GTIN: 05000456071505
<b>Kod ATC</b>	R03AL11
<b>Substancja czynna</b>	formoterol + glikopironium + budezonid Każda pojedyncza dawka inhalacyjna (dawka dostarczona, która wydostaje się z dozownika) zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 7,2 mikrogramom glikopironium i 160 mikrogramów budezonidu. Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 5,3 m krograma formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9,6 m krograma glikopironiowego bromku, co odpowiada 7,7 mikrogramom glikopironium, i 170 mikrogramów budezonidu
<b>Droga podania</b>	Podanie wziewne. Aby zapewnić właściwe podanie produktu leczniczego, lekarz lub inny członek fachowego personelu medycznego powinien pokazać pacjentowi, jak prawidłowo używać inhalatora oraz regularnie sprawdzać poprawność techniki inhalacji stosowanej przez pacjenta. Należy także doradzić pacjentowi uważne przeczytanie ulotki dołączonej do opakowania i przestrzeganie instrukcji użycia podanej w ulotce. Ważne jest poinstruowanie pacjentów, że: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie należy używać inhalatora, jeżeli substancja pochłaniająca wilgoć znajdująca się w torebce foliowej wydostała się z opakowania. Aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia, inhalator powinien przed użyciem mieć temperaturę pokojową.</li> <li>Należy przygotować inhalator do użycia potrząsając nim i uruchomić go w powietrze cztery razy przed pierwszym użyciem lub dwa razy, jeżeli inhalator nie był używany przez ponad siedem dni, był poddany cotygodniowemu myciu lub został upuszczony.</li> <li>Należy przepłukać jamę ustną wodą po wziewnym przyjęciu dawki, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia pleśniawek jamy ustnej i gardła. Nie należy połykać wody.</li> </ul> Po uruchomieniu produktu leczniczego Trixeo Aerosphere, odmierzona objętość zawiesiny jest uwalniana z pojemnika ciśnieniowego. Gdy pacjent wykonuje wdech przez ustnik w tym samym czasie, w którym uruchamia inhalator, substancja trafia do dróg oddechowych razem z wdychanym powietrzem. Pacjenci, którzy mają trudności z synchronizacją uruchomienia inhalatora i wykonania wdechu, mogą stosować produkt leczniczy Trixeo Aerosphere z komorą inhalacyjną (spejserem) w celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego. Trixeo Aerosphere może być używany z komorą inhalacyjną, w tym typu Aerochamber Plus Flow-Vu.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Trixeo Aerosphere zawiera budezonid, glikokortykosteroid oraz dwa leki rozszerzające oskrzela: glikopironium, długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (lek przeciwcholinergiczny) i formoterol, długo działającego agonistę receptorów $\beta_2$ -adrenergicznych. Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje szybkie (występujące w ciągu kilku godzin) i zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych. Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych, często nazywanym także lekiem przeciwcholinergicznym. Głównym celem działania leków przeciwcholinergicznych są receptory muskarynowe znajdujące się w układzie oddechowym. W drogach oddechowych glikopironium wykazuje działanie farmakologiczne przez zahamowanie receptora M3 w mięśniach gładkich, co powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie antagonistyczne jest kompetycyjne i odwracalne. Zapobieganie zwężeniu oskrzeli wywołanemu przez metylocholinę i acetylocholinę było zależne od dawki i utrzymywało się przez ponad 12 godzin. Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów $\beta_2$ -adrenergicznych, który po podaniu wziewnym powoduje szybkie i długotrwałe rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, a jego początek następuje w ciągu 1-3 minut po inhalacji. Działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora $\beta_2$ lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora $\beta_2$ z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana i maksymalna dawka to dwie inhalacje dwa razy na dobę (dwie inhalacje rano i dwie inhalacje wieczorem). Jeżeli dawka została pominięta, należy przyjąć ją jak najszybciej, a kolejną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki. <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Ten produkt leczniczy można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Może on być także stosowany w zalecanej dawce u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających dializy, tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Ten produkt leczniczy można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Może on być także stosowany w zalecanej dawce u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. <i>Dzieci i młodzież</i> Stosowanie tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

\*Produkt leczniczy zawiera 9 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 7,2 m krogramom glikopironium.

Źródło: ChPL Trixeo Aerosphere

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.12.2020 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora $\beta_2$ lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora $\beta_2$ z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs).</li> </ul> <p>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.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</li> </ul> <p>Nie ma żadnych istotnych zagrożeń ani brakujących informacji dla produktu leczniczego Trixeo Aerosphere.</p>

Źródło: ChPL Trixeo Aerosphere; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trixeo-aerosphere> [dostęp: 14.12.2022 r.]

Zgodnie z informacją podaną na stronie EMA zarejestrowana jest także wielkość opakowania „3 inhalatory (3 x 120 dawek) (opakowanie zbiorcze)”; Numer Pozwolenia EU: EU/1/20/1498/003 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/trixeo-aerosphere-epar-all-authorized-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/trixeo-aerosphere-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf) [dostęp: 14.12.2022 r.]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Trixeo Aerosphere nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Obecnie istniejąca grupa limitowa „199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi”

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie (leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

W najnowszych wytycznych GOLD z 2023 roku wskazano, że w przypadku pacjentów leczonych LABA i LAMA w przypadku dalszego zaostrzenia choroby, zaleca się rozszerzenie do terapii trójlekowej LABA, LAMA i ICS przy liczbie eozynofili w krwi  $\geq 100$  komórek/ $\mu\text{l}$ . Wymieniona liczba eozynofili w krwi u pacjenta związana jest z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania korzystnej odpowiedzi na leczenie ICS. Zgodnie z powyższym, wytyczne GOLD 2023 precyzują wskazanie do stosowania terapii trójlekowej LABA, LAMA i ICS po niepowodzeniu LAMA i LABA uwzględniając liczbę eozynofili w krwi u pacjenta.

Dodatkowo w wytycznych GOLD 2023 wskazano, że nie popiera się (ang. we do not encourage) stosowania skojarzenia LABA + ICS w POChP. Jeśli istnieje wskazanie do stosowania ICS, wykazano przewagę skojarzenia LABA + LAMA + ICS nad LABA + ICS i dlatego jest to preferowany wybór. Skojarzenie to może być podawane w postaci pojedynczego lub wielu inhalatorów. Tym samym zmianie ulegnie praktyka kliniczna i będzie obserwowany spadek liczby pacjentów leczonych za pomocą LABA + ICS na rzecz LABA + LAMA + ICS, bez zaistnienia wcześniej funkcjonującego warunku braku odpowiedniego leczenia za pomocą LABA + ICS (który to został uwzględniony w ChPL Trixeo).

Wnioskowane wskazanie produktu leczniczego Trixeo Aerosphere nie precyzuje poziomu eozynofili w krwi u pacjenta. Zdaniem analityków Agencji należy rozważyć zawężenie wskazania refundacyjnego co do liczby eozynofili będącego kryterium kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią medyczną zgodnie z wytycznymi klinicznymi, co daje potencjalnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie ICS, które jest składnikiem ocenianej terapii trójlekowej BUD/FOR/GLI.

##### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

##### Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Trixeo Aerosphere do istniejącej grupy limitowej „199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi” (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej).

<sup>1</sup> Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień ws. niepełnienia wymagań minimalnych w uzasadnieniu kwalifikacji do grupy limitowej 199.4 wskazał, że: „Trixeo Aerosphere składa się z leków należących do tej samej grupy terapeutycznej (a więc o podobnym mechanizmie działania) co leki wchodzące w skład pozostałych produktów znajdujących się w grupie limitowej 199.4. W analizie klinicznej udowodniono, że w przypadku zastosowania Trixeo Aerosphere oraz technologii opcjonalnych uzyskiwane są zbliżone wyniki kliniczne. W związku z tym, kwalifikacja leku Trixeo Aerosphere do grupy limitowej 199.4 możliwa jest na podstawie art. 15 ust. 2, tj. dla leków o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania.”.

Analitycy Agencji przychylają się do przedstawionego wyżej uzasadnienia, produkt leczniczy spełnia wymagania do kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej.

## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

J44 Inne przewlekłe obturacyjne choroby płuc

J44.0 Przewlekła obturacyjna choroba płuc z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych

J44.1 Przewlekła obturacyjna choroba płuc w okresie zaostrzenia, nieokreślona

J44.8 Inna określona przewlekła obturacyjna choroba płuc

J44.9 Przewlekła obturacyjna choroba płuc, nieokreślona

Źródło: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J44.0> [dostęp: 01.12.2022 r.]

#### Definicja i etiopatogeneza

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego (duszność wysiłkowa i kaszel) oraz trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, czego przyczyną są nieprawidłowości dróg oddechowych i/lub płuc spowodowane narażeniem na szkodliwe pyły lub gazy, przede wszystkim (do 80% przypadków) na dym tytoniowy. Inne istotne czynniki ryzyka POChP to narażenie na dymy, pyły i gazy w miejscu pracy oraz na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń w następstwie spalania biomasy. Rzadkim (< 1%) czynnikiem ryzyka jest genetycznie uwarunkowany niedobór  $\alpha_1$ -antytrypsyny. W POChP uszkodzenie płuc jest wynikiem przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, miększu płuc i naczyń płucnych, proteolizy (w efekcie zachwiania równowagi między aktywnością proteaz i antyproteaz) i stresu oksydacyjnego.

Zmiany patofizjologiczne występują zwykle w sekwencji:

- nadmierne wydzielanie śluzu – powoduje wilgotny kaszel, który jest cechą przewlekłego zapalenia oskrzeli i nie musi się wiązać z ograniczeniem przepływu powietrza w płucach, występuje nie u wszystkich chorych na POChP, ponadto upośledzenie oczyszczania rzęskowego;
- ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe wskutek obturacji małych oskrzeli i oskrzelików oraz zwiększenia podatności płuc, do obturacji dróg oddechowych przyczynia się też skurcz mięśni gładkich oskrzeli oraz wypełnienie światła oskrzeli przez komórki zapalne, śluz i wysięk;
- rozdęcie płuc (z powodu zwiększenia częstości oddechów i skrócenia czasu wydechu, zwiększa pracę oddechową i pogarsza wydolność wysiłkową) i rozedma, czyli zwiększenia przestrzeni powietrznych położonych dystalnie od oskrzelika końcowego, ze zniszczeniem ścian pęcherzyków płucnych (co zmniejsza sprężystość płuc i powoduje konieczność użycia mięśni wydechowych);
- zaburzenia wymiany gazowej;
- rozwój nadciśnienia płucnego (wskutek skurczu naczyń z powodu niedotlenienia, zmian strukturalnych w ścianie małych tętnic płucnych i utraty włóścików płucnych (w następstwie rozedmy) i serca płucnego.

<sup>2</sup> [https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny\\_8298.html](https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8298.html) [dostęp: 14.12.2022 r.]

W wyniku zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji w płucach, spowodowanego niejednorodnością wentylacji i perfuzji (pęcherzyki perfundowane i niewentylowane tworzą nieanatomiczny przeciek żylny), dochodzi do hipoksemii, a w następstwie hipowentylacji pęcherzykowej rozwija się hiperkapnia (całkowita niewydolność oddechowa). Przewlekły proces zapalny, niedotlenienie, ograniczona aktywność fizyczna i działania niepożądane stosowanych leków powodują skutki ogólnoustrojowe – m.in. kacheksję, zanik i zaburzenia czynności mięśni szkieletowych, ubytek masy kostnej, niedokrwistość, zaburzenia czynności OUN. Choroby współistniejące z POChP (m.in. rozstrzenie oskrzeli, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca, udar mózgu, cukrzyca i zespół metaboliczny, niedokrwistość normocytowa oraz zaburzenia lękowo-depresyjne) wpływają na stan kliniczny i pogarszają rokowanie. Zwiększone jest ryzyko raka płuca. Główne przyczyny zaostrzeń POChP to: zakażenie układu oddechowego (zwykle wirusowe lub bakteryjne), wzrost zanieczyszczenia powietrza (np. pyłami, dwutlenkiem azotu, dwutlenkiem siarki), przerwanie leczenia przewlekłego.

Źródło: Medycyna Praktyczna

### Rokowanie

Niezależnie od stosowanego leczenia rokowanie może poprawić przede wszystkim zaprzestanie palenia tytoniu, dzięki zwolnieniu tempa utraty FEV<sub>1</sub>. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: duże nasilenie duszności (w skali mMRC), zmniejszona wydolność wysiłkowa (w teście 6-minutowego marszu), mały wskaźnik masy ciała (BMI), częste zaostrzenia oraz obecność powikłań, zwłaszcza serca płucnego.

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

Źródło: Szczeklik 2021

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD Wnioskodawcy.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby pacjentów, którzy zrealizowali receptę na terapię trójlewkową zawierającą LAMA, LABA i ICS, składającą się z co najmniej jednego leku zawierającego dwie substancje w jednym inhalatorze. W tabeli przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: J44.0, J44.1, J44.8, J44.9, u których zrefundowano leki w latach 2015–2017<sup>3</sup>.

**Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: 44.0, J44.1, J44.8, J44.9 stosujących terapie trójlewkowe refundowane przez NFZ w latach 2015–2017 (na podstawie OT.4330.11.2018)**

Rozpoznanie	2015	2016	2017
J44.0	4 513	4 500	5 507
J44.1	5 831	6 017	8 141
J44.8	10 399	11 563	14 287
J44.9	19 347	21 020	22 069
<b>Suma</b>	<b>40 090</b>	<b>43 100</b>	<b>50 004</b>

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg uzyskanej opinii eksperta klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

<sup>3</sup> Źródło: AWA Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas/umeclidinium/vilanterolum) OT.4330.11.2018  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/141/AWA/OT.4330.11.2018\\_Trelegy\\_Ellipta\\_POChP\\_2018.10.18.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/141/AWA/OT.4330.11.2018_Trelegy_Ellipta_POChP_2018.10.18.pdf)  
 [dostęp: 14.12.2022 r.]



**Tabela 5. Liczebność populacji na podstawie opinii eksperta klinicznego (dr n. med. Małgorzata Czajkowska-Malinowska)**

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci z POChP*	1,295 mln (2018) 1,327 mln (2019)	105 451 (2018) 100 996 (2019)	7,5% chorych na POChP z zaostrzeniami + ok. 10% chorych ze współistnieniem astmy	Mapy Potrzeb Zdrowotnych oraz szacunki własne.
Dorośli pacjenci z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora $\beta_2$	Brak danych	Brak danych	Brak danych	-
Dorośli pacjenci z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora $\beta_2$ z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego	Brak danych	Brak danych	Brak danych	-

\* sformułowanie wskazania zaproponowane przez eksperta klinicznego

Ponadto dr n. med. Małgorzata Czajkowska-Malinowska wskazała, że „Wg danych Map Potrzeb Zdrowotnych, w 2019 roku liczba chorych leczonych na POChP w Polsce wyniosła 1,327 mln, co stanowiło około 6,6% populacji (w wieku 40 lat i więcej), w tym 689 tys. kobiet (51,9%) i 638 tys. (48,1%) mężczyzn.

Wobec braku danych dotyczących liczby pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, można szacować tę grupę chorych na podstawie danych dotyczących zaostrzeń choroby.

Analiza danych Map Potrzeb Zdrowotnych w latach 2013-2018 wykazała, że 67,7% chorych na POChP nie miało zaostrzenia choroby. Spośród pozostałych 32,3%, u 64,7% chorych zaostrzenia POChP leczone były tylko ambulatoryjnie, 20,8% - tylko leczone szpitalnie, a 14,5% - leczone zarówno szpitalnie jak i ambulatoryjnie.

W 2018 r. odnotowano 97,1 tys. zaostrzeń POChP, w tym 56 tys. zaostrzeń wymagających hospitalizacji. 74% chorych miało jedno zaostrzenie, 17% - 2 zaostrzenia, 9% - 3 i więcej zaostrzenia. Dane te wskazują, że w 2018 roku 7,5% chorych z POChP miała zaostrzenia choroby. Ta grupa chorych niewątpliwie stanowi odsetek chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Trzeba jednak mieć świadomość, że takie podejście (uwzględniające tylko chorych z zaostrzeniami POChP) nie uwzględnia wszystkich pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, a więc te dane będą niedoszacowane. Przyjmując Dane Map Potrzeb Zdrowotnych, że 55% chorych na POChP pojawiło się u pulmonologa w publicznym systemie ochrony zdrowia (AOS, LSz.) w latach 2009-2019, można przyjąć z przybliżeniem, że jest to ta grupa chorych na POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dane dotyczące rozpowszechnienia współistnienia astmy i POChP waha się zależnie od definicji od 3,8% (kryteria hiszpańskie) do 18,4% (diagnoza kliniczna). Te dane poszerzają grupę chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.”.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 05.12.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Przeszukano następujące źródła:

- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://www.kce.fgov.be/>);
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net));
- National Guideline Clearinghouse Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence ([www.nice.org.uk/guidance](http://www.nice.org.uk/guidance));
- New Zealand Guidelines Group ([www.health.govt.nz/](http://www.health.govt.nz/));

- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (<https://ptchp.org/>);
- Prescrire International ([english.prescrire.org/en](http://english.prescrire.org/en));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk));
- Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: “chronic obstructive pulmonary disease”, “COPD”, “european”, “international”, “world”, “guideline”, “management”, “recommendation”, “consensus” lub “przewlekła obturacyjna choroba płuc”, “POChP”, “europejskie”, “międzynarodowe”, “wytyczne”, “zalecenia”, “rekomendacje” i “konsensus”.

W niniejszej AWA symbolem „/” oznaczono preparat złożony w 1 inhalatorze, a symbolem „+” oznaczono skojarzenie leków w osobnych inhalatorach. Substancje czynne oddzielone przecinkiem oznaczają dowolne połączenia leków (tj. preparaty złożone oraz skojarzenia leków w osobnych inhalatorach).

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 3 dokumenty. Włączono dokumenty opublikowane w ciągu ostatnich pięciu lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>GOLD 2023</b> <b>(Świat)</b></p>	<p><b><u>Leczenie farmakologiczne stabilnej postaci POChP</u></b></p> <p>Większość leków stosowanych w POChP to leki wziewne, dlatego też odpowiednie stosowanie inhalatorów ma kluczowe znaczenie dla optymalizacji stosunku korzyści do ryzyka terapii wziewnej. Osiągnięcie tego celu wymaga wyboru odpowiedniego urządzenia, zapewnienia edukacji i kontynuacji, regularnej kontroli stosowania inhalatora i w razie potrzeby dostosowania edukacji i urządzenia.</p> <p><u>Kluczowe punkty dot. stosowania leków rozszerzających oskrzela:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA i LAMA są preferowane w porównaniu do leków krótko działających, z wyjątkiem pacjentów ze sporadyczną dusznością (dowód A) oraz w celu natychmiastowego złagodzenia objawów u pacjentów, którzy stosują długo działające leki rozszerzające oskrzela w ramach terapii podtrzymującej.</li> <li>• Podczas rozpoczynania leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela preferowanym wyborem jest połączenie LAMA i LABA. U pacjentów, u których utrzymuje się duszność po podaniu jednego długo działającego leku rozszerzającego oskrzela, leczenie należy zwiększyć do dwóch (dowód A). Skojarzenie to może być podawane w pojedynczym inhalatorze lub jako leczenie z użyciem wielu inhalatorów.</li> <li>• Zaleca się stosowanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela zamiast doustnych (dowód A).</li> <li>• Teofilina nie jest zalecana, chyba że inne leki rozszerzające oskrzela stosowane w leczeniu długoterminowym są niedostępne lub nieosiągalne (dowód B).</li> </ul> <p><u>Kluczowe punkty dot. stosowania środków przeciwzapalnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Długotrwała monoterapia ICS nie jest zalecana (dowód A).</li> <li>• Nie popiera się stosowania skojarzenia LABA+ICS w POChP. Jeśli istnieje wskazanie do stosowania ICS, wykazano przewagę skojarzenia LABA+LAMA+ICS nad LABA+ICS i dlatego jest to preferowany wybór. Skojarzenie to może być podawane w postaci pojedynczego lub wielu inhalatorów.</li> <li>• Jeśli u pacjentów z POChP występują cechy astmy, leczenie powinno zawsze obejmować ICS.</li> <li>• U pacjentów z ciężkim lub bardzo ciężkim ograniczeniem przepływu powietrza, przewlekłym zapaleniem oskrzeli i zaostrzeniami można rozważyć dodanie inhibitora PDE4 do leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela z lub bez ICS (dowód B).</li> <li>• Preferencyjnie, ale nie tylko u byłych palaczy z zaostrzeniami mimo odpowiedniej terapii, można rozważyć zastosowanie makrolidów, w szczególności azytromycyny (dowód B).</li> <li>• Terapie satynami i/lub beta-blokerami nie są zalecane w celu zapobiegania zaostrzeniom (dowód A).</li> </ul> <p><u>Główne rozważania dot. stosowania leczenia farmakologicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z ciężkim dziedzicznym niedoborem alfa-1 antytrypsyny i utrwaloną rozedmą płuc mogą być kandydatami do terapii zwiększającej stężenie alfa-1 antytrypsyny (dowód B),</li> <li>• Nie należy zalecać leków przeciwkaszlowych (dowód C).</li> <li>• Leki zatwierdzone do leczenia pierwotnego nadciśnienia płucnego nie są zalecane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do POChP (dowód B).</li> <li>• Niskie dawki długo działających opioidów doustnych i pozajelitowych mogą być rozważane w leczeniu duszności u pacjentów z POChP w ciężkiej postaci choroby (dowód B).</li> </ul>



**Propozycja inicjacji leczenia farmakologicznego**

\*single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers

Względem wytycznych GOLD 2022 w najnowszej wersji GOLD 2023 w jedną kategorię E połączono dotychczasowe kategorie C i D. Ma to na celu podkreślenie roli zaostrzeń w przebiegu POChP. Kategoria E obejmuje chorych z ≥ 2 zaostrzeniami na rok (lub hospitalizacją z powodu zaostrzenia).

**Grupa A**

- Wszystkim pacjentom z grupy A należy zaproponować leczenie lekiem rozszerzającym oskrzela w zależności od jego wpływu na duszność. Może to być krótko lub długo działający lek, lecz jeśli jest dostępny i przystępny cenowo to preferowanym wyborem jest lek długo działający (z wyjątkiem pacjentów ze sporadyczną dusznością). Terapie należy kontynuować, w przypadku potwierdzonych korzyści.

**Grupa B**

- Leczenie należy rozpocząć od skojarzenia LABA+LAMA. Jeśli skojarzenie LABA+LAMA nie jest uważane za odpowiednie, nie ma dowodów na to, że w tej grupie pacjentów zalecana jest jedna klasa długo działających leków rozszerzających oskrzela w stosunku do innych (LABA lub LAMA) w celu początkowego złagodzenia objawów. U poszczególnych pacjentów wybór powinien zależeć od postrzegania przez pacjenta złagodzenia objawów.
- U pacjentów z grupy B prawdopodobnie występują choroby współistniejące, które mogą nasilać objawy i wpływać na rokowanie. Należy je zbadać i leczyć zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi.

**Grupa E**

- Dowody naukowe wykazują, że skojarzenie LABA+LAMA było najwyżej ocenioną grupą terapeutyczną pod względem redukcji zaostrzeń POChP, dlatego o ile nie ma problemów z dostępnością, kosztami i działaniami niepożądanymi to skojarzenie LABA+LAMA jest preferowanym wyborem.
- Nie popiera się stosowania LABA+ICS w POChP. Jeśli istnieją wskazania do zastosowania ICS, to wykazano przewagę LABA+LAMA+ICS nad LABA+ICS.
- Należy rozważyć zastosowanie LABA+LAMA+ICS w grupie E, jeżeli liczba eozynofili w krwi jest ≥ 300 komórek/μL (zalecenie praktyczne). W związku z brakiem bezpośrednich danych w piśmiennictwie dot. rozpoczynania leczenia potrójną terapią u nowo zdiagnozowanych chorych, autorzy wytycznych uważają, że istnieją przesłanki do zarezerwowania tego leczenia dla chorych z wysoką liczbą eozynofili (≥ 300 komórek/μL).
- Chorzy na POChP ze współistniejącą astmą powinni być traktowani jako chorzy na astmę. W tych okolicznościach stosowanie ICS jest obowiązkowe.

Po wdrożeniu terapii, pacjenci powinni być ponownie oceniani pod kątem osiągnięcia celów leczenia i identyfikacji wszelkich barier utrudniających skuteczne leczenie. Po dokonaniu przeglądu odpowiedzi pacjenta na rozpoczęte leczenie, może nastąpić konieczność jego dostosowania.

**Dalsze postępowanie farmakologiczne**

Poniższy algorytm kontynuacji leczenia farmakologicznego może być stosowany u każdego pacjenta, który już przyjmuje leczenie podtrzymujące, niezależnie od grupy GOLD przydzielonej podczas rozpoczynania leczenia. U każdego pacjenta należy ocenić, czy konieczne jest ukierunkowanie leczenia na duszność/ograniczenie aktywności, czy też zapobieganie kolejnym zaostrzeniom. Zalecenia dot. zaostrzeń należy również zastosować u pacjentów, którzy wymagają zmiany leczenia zarówno w przypadku duszności, jak i zaostrzeń. Należy określić, które pole odpowiada aktualnemu leczeniu pacjenta i postępować zgodnie z algorytmem.

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<p> <span style="color: orange;">1</span> IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.  <span style="color: orange;">2</span> IF NOT:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Check adherence, inhaler technique and possible interfering comorbidities</li> <li>• Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted</li> </ul> </li> <li>• Place patient in box corresponding to current treatment &amp; follow indications</li> <li>• Assess response, adjust and review</li> <li>• These recommendations do not depend on the ABE assessment at diagnosis</li> </ul> </p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="446 515 805 1030" style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;"><b>DYSPNEA</b></p> <pre>                     graph TD                         A[LABA or LAMA] --&gt; B[LABA + LAMA*]                         B --&gt; C[Consider switching inhaler device or molecules Implement or escalate non-pharmacologic treatment(s) Investigate (and treat) other causes of dyspnea]                     </pre> </div> <div data-bbox="861 515 1340 1041" style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;"><b>EXACERBATIONS</b></p> <pre>                     graph TD                         A[LABA or LAMA] --&gt; B[LABA + LAMA*]                         A --&gt; C[LABA + LAMA + ICS*]                         B --&gt; C                         B --&gt; D[Roflumilast FEV1 &lt; 50% &amp; chronic bronchitis]                         B --&gt; E[Azithromycin Preferentially in former smokers]                         C --&gt; D                         C --&gt; E                     </pre> </div> </div> <p style="font-size: small;">                         *Single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers                          **Consider de-escalation of ICS if pneumonia or other considerable side-effects. In case of blood eos <math>\geq 300</math> cells/<math>\mu</math>l de-escalation is more likely to be associated with the development of exacerbations                     </p> <p><b>Duszność</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla pacjentów z utrzymującą się dusznością lub ograniczeniem wysiłkowym przy monoterapii lekami rozszerzającymi oskrzela, zaleca się stosowanie dwóch długo działających leków rozszerzających oskrzela. Jeśli dodanie drugiego długo działającego leku nie poprawia objawów, sugeruje się rozważenie zmiany urządzenia inhalacyjnego lub cząsteczek.</li> <li>• Na wszystkich etapach duszność spowodowana innymi przyczynami (nie POChP) powinna być zbadana i odpowiednio leczona. Wybór inhalatora i przestrzeganie zaleceń powinny być rozważane jako przyczyny niewystarczającej odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p><b>Zaostrzenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z utrzymującymi się zaostrzeniami podczas monoterapii lekami rozszerzającymi oskrzela zaleca się eskalację do LABA + LAMA.</li> <li>• Określanie poziomu eozynofilii we krwi może zidentyfikować pacjentów z większym prawdopodobieństwem korzystnej odpowiedzi na ICS. W przypadku pacjentów, u których dochodzi do zaostrzeń podczas monoterapii długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela, a liczba eozynofilii we krwi wynosi <math>\geq 300</math> komórek/<math>\mu</math>l można rozważyć eskalację do LABA+LAMA+ICS.</li> <li>• U pacjentów, u których wystąpią kolejne zaostrzenia w trakcie terapii LABA+LAMA, sugeruje się dwie alternatywne ścieżki postępowania. Liczba eozynofilii we krwi <math>&lt;100</math> komórek/<math>\mu</math>L może być wykorzystana do przewidywania małego prawdopodobieństwa korzystnej odpowiedzi ICS:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eskalacja do LABA+LAMA+ CS; korzystna odpowiedź po podaniu ICS może być obserwowana przy liczbie eozynofilii we krwi <math>\geq 100</math> komórek/<math>\mu</math>l, przy czym większa odpowiedź jest bardziej prawdopodobna przy wyższych poziomach eozynofilii we krwi.</li> </ul> </li> <li>• Jeśli u pacjentów leczonych LABA+LAMA+ICS (lub u tych z liczbą eozynofilii <math>&lt; 100</math> komórek/<math>\mu</math>L) nadal występują zaostrzenia można rozważyć następujące opcje:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dodanie roflumilastu; można to rozważyć u pacjentów z przewidywaną FEV1 <math>&lt; 50\%</math> i przewlekłym zapaleniem oskrzeli (szczególnie jeśli pacjenci doświadczyli co najmniej jednej hospitalizacji z powodu zaostrzenia w poprzednim roku).</li> <li>○ Dodanie makrolidu; dowody naukowe przemawiają za stosowaniem azytromycyny zwłaszcza u osób, które nie są aktualnymi palaczami. Przy podejmowaniu decyzji należy wziąć pod uwagę możliwość rozwoju organizmów opornych.</li> <li>○ Odstawienie ICS może być rozważane w przypadku wystąpienia zapalenia płuc lub innych istotnych efektów ubocznych. Jeśli liczba eozynofilii we krwi wynosi <math>\geq 300</math> komórek/<math>\mu</math>L deeskalacja jest bardziej prawdopodobna</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
	<p>w przypadku rozwoju zaostrzeń. Należy starannie rozważyć dawkę stosowanych ICS, aby ograniczyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych z ICS, które są częstsze przy wyższych dawkach.</p> <p><b>Pacjenci w trakcie leczenia LABA+ICS</b></p> <p>Jeśli pacjent z POChP bez cech astmy był leczony (z jakiegokolwiek powodu) skojarzeniem LABA+ICS i jest prawidłowo kontrolowany pod względem objawów i zaostrzeń, kontynuacja leczenia LABA+ICS jest opcją. Jeżeli jednak u pacjenta wystąpią kolejne zaostrzenia – należy zwiększyć leczenie do LABA+LAMA+ICS, natomiast gdy wystąpią większe objawy – należy rozważyć przejście na LABA+LAMA.</p> <p><b>Powszechnie stosowane leki podtrzymujące w POChP</b></p> <table border="1" data-bbox="411 510 1378 1680"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Generic Drug Name</th> <th rowspan="2">Inhaler Type</th> <th colspan="3">DELIVERY OPTIONS</th> <th rowspan="2">Duration of Action</th> </tr> <tr> <th>Nebulizer</th> <th>Oral</th> <th>Injection</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>BETA<sub>2</sub>-Agonists</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Short-acting (SABA)</b></td> </tr> <tr> <td>Fenoterol</td> <td>MDI</td> <td>✓</td> <td>pill, syrup</td> <td></td> <td>4-6 hours</td> </tr> <tr> <td>Levalbuterol</td> <td>MDI</td> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td>6-8 hours</td> </tr> <tr> <td>Salbutamol (albuterol)</td> <td>MDI &amp; DPI</td> <td>✓</td> <td>pill, syrup, extended release tablet</td> <td>✓</td> <td>4-6 hours</td> </tr> <tr> <td>Terbutaline</td> <td>DPI</td> <td></td> <td>pill</td> <td>✓</td> <td>12 hours (ext. release)</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Long-acting (LABA)</b></td> </tr> <tr> <td>Arformoterol</td> <td></td> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td>Formoterol</td> <td>DPI</td> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td>Indacaterol</td> <td>DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>24 hours</td> </tr> <tr> <td>Olodaterol</td> <td>SMI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>24 hours</td> </tr> <tr> <td>Salmeterol</td> <td>MDI &amp; DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Anticholinergics</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Short-acting (SAMA)</b></td> </tr> <tr> <td>Ipratropium bromide</td> <td>MDI</td> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td>6-8 hours</td> </tr> <tr> <td>Oxipropium bromide</td> <td>MDI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>7-9 hours</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Long-acting (LAMA)</b></td> </tr> <tr> <td>Aclidinium bromide</td> <td>DPI,</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>MDI 12 hours</td> </tr> <tr> <td>Glycopyrronium bromide</td> <td>DPI</td> <td></td> <td>solution</td> <td>✓</td> <td>12-24 hours</td> </tr> <tr> <td>Tiotropium</td> <td>DPI, SMI, MDI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>24 hours</td> </tr> <tr> <td>Umeclidinium</td> <td>DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>24 hours</td> </tr> <tr> <td>Glycopyrrolate</td> <td></td> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td>Revefenacin</td> <td></td> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td>24 hours</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Combination Short-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (SABA+SAMA)</b></td> </tr> <tr> <td>Fenoterol/ipratropium</td> <td>SMI</td> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td>6-8 hours</td> </tr> <tr> <td>Salbutamol/ipratropium</td> <td>SMI, MDI</td> <td>✓</td> <td></td> <td></td> <td>6-8 hours</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Combination Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (LABA+LAMA)</b></td> </tr> <tr> <td>Formoterol/aclidinium</td> <td>DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td>Formoterol/glycopyrronium</td> <td>MDI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td>Indacaterol/glycopyrronium</td> <td>DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>12-24 hours</td> </tr> <tr> <td>Vilanterol/umeclidinium</td> <td>DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>24 hours</td> </tr> <tr> <td>Olodaterol/tiotropium</td> <td>SMI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>24 hours</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Methylxanthines</b></td> </tr> <tr> <td>Aminophylline</td> <td></td> <td></td> <td>solution</td> <td>✓</td> <td>Variable, up to 24 hours</td> </tr> <tr> <td>Theophylline (SR)</td> <td></td> <td></td> <td>pill</td> <td>✓</td> <td>Variable, up to 24 hours</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Combination of Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Corticosteroid in One Device (LABA+ICS)</b></td> </tr> <tr> <td>Formoterol/beclometasone</td> <td>MDI, DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td>Formoterol/budesonide</td> <td>MDI, DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td>Formoterol/mometasone</td> <td>MDI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td>Salmeterol/fluticasone propionate</td> <td>MDI, DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td>Vilanterol/fluticasone furoate</td> <td>DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>24 hours</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Triple Combination in One Device (LABA+LAMA+ICS)</b></td> </tr> <tr> <td>Fluticasone/umeclidinium/vilanterol</td> <td>DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>24 hours</td> </tr> <tr> <td>Beclometasone/formoterol/glycopyrronium</td> <td>MDI, DPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td>Budesonide/formoterol/glycopyrrolate</td> <td>MDI</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Phosphodiesterase-4 Inhibitors</b></td> </tr> <tr> <td>Roflumilast</td> <td></td> <td></td> <td>pill</td> <td></td> <td>24 hours</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Mucolytic Agents</b></td> </tr> <tr> <td>Erdosteine</td> <td></td> <td></td> <td>pill</td> <td></td> <td>12 hours</td> </tr> <tr> <td>Carbocysteine†</td> <td></td> <td></td> <td>pill</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N-acetylcysteine†</td> <td></td> <td></td> <td>pill</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*Not all formulations are available in all countries. In some countries other formulations and dosages may be available. †Dosing regimens are under discussion. MDI = metered dose inhaler; DPI = dry powder inhaler; SMI = soft mist inhaler. Note that glycopyrrolate &amp; glycopyrronium are the same compound.</p>	Generic Drug Name	Inhaler Type	DELIVERY OPTIONS			Duration of Action	Nebulizer	Oral	Injection	<b>BETA<sub>2</sub>-Agonists</b>						<b>Short-acting (SABA)</b>						Fenoterol	MDI	✓	pill, syrup		4-6 hours	Levalbuterol	MDI	✓			6-8 hours	Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	✓	pill, syrup, extended release tablet	✓	4-6 hours	Terbutaline	DPI		pill	✓	12 hours (ext. release)	<b>Long-acting (LABA)</b>						Arformoterol		✓			12 hours	Formoterol	DPI	✓			12 hours	Indacaterol	DPI				24 hours	Olodaterol	SMI				24 hours	Salmeterol	MDI & DPI				12 hours	<b>Anticholinergics</b>						<b>Short-acting (SAMA)</b>						Ipratropium bromide	MDI	✓			6-8 hours	Oxipropium bromide	MDI				7-9 hours	<b>Long-acting (LAMA)</b>						Aclidinium bromide	DPI,				MDI 12 hours	Glycopyrronium bromide	DPI		solution	✓	12-24 hours	Tiotropium	DPI, SMI, MDI				24 hours	Umeclidinium	DPI				24 hours	Glycopyrrolate		✓			12 hours	Revefenacin		✓			24 hours	<b>Combination Short-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (SABA+SAMA)</b>						Fenoterol/ipratropium	SMI	✓			6-8 hours	Salbutamol/ipratropium	SMI, MDI	✓			6-8 hours	<b>Combination Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (LABA+LAMA)</b>						Formoterol/aclidinium	DPI				12 hours	Formoterol/glycopyrronium	MDI				12 hours	Indacaterol/glycopyrronium	DPI				12-24 hours	Vilanterol/umeclidinium	DPI				24 hours	Olodaterol/tiotropium	SMI				24 hours	<b>Methylxanthines</b>						Aminophylline			solution	✓	Variable, up to 24 hours	Theophylline (SR)			pill	✓	Variable, up to 24 hours	<b>Combination of Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Corticosteroid in One Device (LABA+ICS)</b>						Formoterol/beclometasone	MDI, DPI				12 hours	Formoterol/budesonide	MDI, DPI				12 hours	Formoterol/mometasone	MDI				12 hours	Salmeterol/fluticasone propionate	MDI, DPI				12 hours	Vilanterol/fluticasone furoate	DPI				24 hours	<b>Triple Combination in One Device (LABA+LAMA+ICS)</b>						Fluticasone/umeclidinium/vilanterol	DPI				24 hours	Beclometasone/formoterol/glycopyrronium	MDI, DPI				12 hours	Budesonide/formoterol/glycopyrrolate	MDI				12 hours	<b>Phosphodiesterase-4 Inhibitors</b>						Roflumilast			pill		24 hours	<b>Mucolytic Agents</b>						Erdosteine			pill		12 hours	Carbocysteine†			pill			N-acetylcysteine†			pill		
Generic Drug Name	Inhaler Type			DELIVERY OPTIONS				Duration of Action																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
		Nebulizer	Oral	Injection																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<b>BETA<sub>2</sub>-Agonists</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
<b>Short-acting (SABA)</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Fenoterol	MDI	✓	pill, syrup		4-6 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Levalbuterol	MDI	✓			6-8 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	✓	pill, syrup, extended release tablet	✓	4-6 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Terbutaline	DPI		pill	✓	12 hours (ext. release)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<b>Long-acting (LABA)</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Arformoterol		✓			12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Formoterol	DPI	✓			12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Indacaterol	DPI				24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Olodaterol	SMI				24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Salmeterol	MDI & DPI				12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<b>Anticholinergics</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
<b>Short-acting (SAMA)</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Ipratropium bromide	MDI	✓			6-8 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Oxipropium bromide	MDI				7-9 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<b>Long-acting (LAMA)</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Aclidinium bromide	DPI,				MDI 12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Glycopyrronium bromide	DPI		solution	✓	12-24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Tiotropium	DPI, SMI, MDI				24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Umeclidinium	DPI				24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Glycopyrrolate		✓			12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Revefenacin		✓			24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<b>Combination Short-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (SABA+SAMA)</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Fenoterol/ipratropium	SMI	✓			6-8 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Salbutamol/ipratropium	SMI, MDI	✓			6-8 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<b>Combination Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (LABA+LAMA)</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Formoterol/aclidinium	DPI				12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Formoterol/glycopyrronium	MDI				12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Indacaterol/glycopyrronium	DPI				12-24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Vilanterol/umeclidinium	DPI				24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Olodaterol/tiotropium	SMI				24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<b>Methylxanthines</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Aminophylline			solution	✓	Variable, up to 24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Theophylline (SR)			pill	✓	Variable, up to 24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<b>Combination of Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Corticosteroid in One Device (LABA+ICS)</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Formoterol/beclometasone	MDI, DPI				12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Formoterol/budesonide	MDI, DPI				12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Formoterol/mometasone	MDI				12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Salmeterol/fluticasone propionate	MDI, DPI				12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Vilanterol/fluticasone furoate	DPI				24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<b>Triple Combination in One Device (LABA+LAMA+ICS)</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Fluticasone/umeclidinium/vilanterol	DPI				24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Beclometasone/formoterol/glycopyrronium	MDI, DPI				12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Budesonide/formoterol/glycopyrrolate	MDI				12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<b>Phosphodiesterase-4 Inhibitors</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Roflumilast			pill		24 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<b>Mucolytic Agents</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Erdosteine			pill		12 hours																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Carbocysteine†			pill																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
N-acetylcysteine†			pill																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	<p><b>Konflikt interesów:</b> nie przedstawiono</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie przedstawiono</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakości dowodów:</b> kategoria A: randomizowane badania kontrolowane (RCT), bogaty zbiór wysokiej jakości dowodów bez istotnych ograniczeń lub błędów; kategoria B: randomizowane badania kontrolowane (RCT) z istotnymi ograniczeniami, ograniczona ilość dowodów; kategoria C: nierandomizowane badania, badania obserwacyjne; kategoria D: stanowisko panelu eksperckiego.</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2018*</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dot. pacjentów powyżej 16 r.ż. ze stabilną POChP</u></b></p> <p><b>Postępowanie w stabilnej POChP (terapię wziewne)</b></p> <p><u>Krótko działający beta2-agoniści (SABA) i krótko działający antagoniści muskarynowi (SAMA)</u></p> <p>Należy stosować krótko działające leki rozszerzające oskrzela, w razie potrzeby, jako leki początkowe empiryczne w celu złagodzenia duszności i ograniczenia wysiłku fizycznego.</p> <p><u>Kortykosteroidy wziewne (ICS)</u></p> <p>Nie należy stosować testów odwracalności działania doustnych kortykosteroidów w celu określenia, którzy pacjenci powinni mieć przepisane wziewne kortykosteroidy, ponieważ testy te nie przewidują odpowiedzi na terapię kortykosteroidami wziewnymi.</p> <p>Należy mieć świadomość i być przygotowanym do omówienia z pacjentem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (w tym zapalenia płuc) u pacjentów, którzy przyjmują wziewne kortykosteroidy z powodu POChP. Należy postępować zgodnie z zaleceniami MHRA dotyczącymi bezpieczeństwa w zakresie ryzyka psychologicznych i behawioralnych działań niepożądanych związanych z wziewnymi kortykosteroidami.</p> <p><u>Wziewna terapia skojarzona</u></p> <p>Wziewna terapia skojarzona odnosi się do kombinacji długo działających antagonistów muskarynowych (LAMA), długo działających beta2-agonistów (LABA) i wziewnych kortykosteroidów (ICS).</p> <p>Nie należy oceniać skuteczności leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela na podstawie samej czynności płuc. Należy uwzględnić wiele innych wskaźników, takich jak poprawa w zakresie objawów, czynności życia codziennego, zdolności do wysiłku fizycznego i szybkości ustępowania objawów.</p> <p>Należy rozważyć LAMA + LABA lub LABA + ICS u pacjentów, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mają potwierdzoną spirometrycznie POChP, oraz</li> <li>• Nie mają cech astmy, cech sugerujących wrażliwości na steroidy, oraz</li> <li>• Mają bezdech lub zaostrzenia pomimo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stosowania lub zaferowania leczenia uzależnienia od tytoniu jeśli palą papierosy, oraz</li> <li>○ optymalnego postępowania niefarmakologicznego i odpowiednich szczepień, oraz</li> <li>○ stosowania krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela.</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku pacjentów stosujących długo działające leki rozszerzające oskrzela poza zaleceniami dotyczącymi oferowania LAMA i LABA oraz rozważania LABA + ICS i których objawy są pod kontrolą, należy wyjaśnić, że pacjenci ci mogą kontynuować swoje obecne leczenie, dopóki zarówno oni, jak i ich lekarz uzgodnią, że zmiana jest właściwa.</p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania LAMA + LABA + ICS należy przeprowadzić przegląd kliniczny, aby upewnić się m.in., że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postępowanie niefarmakologiczne w POChP u danego pacjenta jest zoptymalizowane oraz czy stosował on lub zaproponowano mu leczenie uzależnienia od tytoniu, jeśli pali,</li> <li>• Ostre epizody pogorszenia objawów są spowodowane zaostrzeniami POChP a nie przez inny stan zdrowia fizycznego lub psychicznego,</li> <li>• Codzienne objawy pacjenta, które negatywnie wpływają na jego jakość życia są spowodowane POChP, a nie innym schorzeniem fizycznym lub psychicznym.</li> </ul> <p>Pacjentom z POChP, którzy przyjmują LABA + ICS należy zaproponować LAMA + LABA + ICS, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ich codzienne objawy nadal niekorzystnie wpływają na jakość życia, lub</li> <li>• Wystąpiło ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji), lub</li> <li>• Mają dwa umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku.</li> </ul> <p>U pacjentów z POChP przyjmujących LABA + LABA należy rozważyć LABA + LABA + ICS, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wystąpiło ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji), lub</li> <li>• Mają dwa umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku.</li> </ul> <p>U pacjentów z POChP przyjmujących LABA + LABA, u których objawy dnia codziennego niekorzystnie wpływają na jakość życia należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozważyć stosownie LAMA + LABA + ICS, trwające wyłącznie 3 miesiące,</li> <li>• Po 3 miesiącach przeprowadzić przegląd kliniczny w celu ustalenia, czy LAMA + LABA + ICS poprawiło objawy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jeśli objawy nie uległy poprawie, należy odstawić leczenie LAMA + LABA + ICS i powrócić do LAMA + LABA,</li> <li>○ jeśli objawy uległy poprawie należy kontynuować leczenie LAMA + LABA + ICS.</li> </ul> </li> </ul> <p>Należy dokumentować powód kontynuacji stosowania ICS w dokumentacji klinicznej i dokonywać przeglądu co najmniej raz w roku.</p> <p>Należy oprzeć wybór leków i inhalatorów w zależności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jak bardzo poprawiają one objawy,</li> <li>• Od preferencji pacjenta i jego zdolności do używania inhalatorów,</li> <li>• Od potencjału leków w zakresie redukcji zaostrzeń,</li> <li>• Od ich skutków ubocznych,</li> </ul>



Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Od ich kosztów.</li> </ul> <p>Należy zminimalizować liczbę inhalatorów i liczbę różnych typów inhalatorów używanych przez każdego pacjenta w jak największym stopniu.</p> <p>Przepisując leki długo działające, należy upewnić się, że pacjenci otrzymują inhalatory, dla których zostały przeszkolone w zakresie ich używania (np. poprzez określenie marki i inhalatora w receptach).</p> <p><i>Konflikt interesów: nie przedstawiono</i></p> <p><i>Źródło finansowania: NICE</i></p> <p><i>Siła rekomendacji i jakości dowodów: nie przedstawiono</i></p>
ATS 2020 (USA)	<p><b>Postępowanie farmakologiczne w POChP</b></p> <p>U pacjentów z POChP, którzy skarżą się na duszność lub nietolerancję wysiłku fizycznego, zaleca się stosowanie długo działającego <math>\beta_2</math>-agonistę (LABA) lub długo działającego antagonistę muskarynowego (LAMA) zamiast terapii skojarzonej LABA lub LAMA w monoterapii (silne zalecenie, umiarkowana pewność dowodów).</p> <p>U pacjentów z POChP, którzy skarżą się na duszność lub nietolerancję wysiłku fizycznego pomimo podwójnej terapii LABA/LAMA, sugeruje się potrójną terapię z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów (ICS)/LABA/LAMA zamiast terapii podwójnej z LABA/LAMA, jeżeli wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń w wywiadzie w ostatnim roku (które to wymagały przyjęcia antybiotyków lub doustnych steroidów albo hospitalizacji) (zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność dowodów).</p> <p>U pacjentów z POChP, którzy otrzymują potrójną terapię ICS/LABA/LAMA, sugeruje się, aby odstawić ICS, jeśli pacjent nie miał zaostrzeń w ciągu ostatniego roku (zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność dowodów).</p> <p>Autorzy nie określili zaleceń za lub przeciw stosowaniu ICS jako terapii dodatkowej do długo działających leków rozszerzających oskrzela u pacjentów z POChP i eozynofilią we krwi. Wyjątkiem są ci pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń w ciągu ostatniego roku, które wymagały przyjęcia antybiotyków lub steroidów doustnych a bo hospitalizacji. U pacjentów tych sugeruje się ICS jako terapię uzupełniającą (warunkowe zalecenie, umiarkowana pewność dowodów).</p> <p>U pacjentów z POChP oraz z ciężkimi i częstymi zaostrzeniami w wywiadzie pomimo optymalnej terapii, odradza się stosowanie podtrzymującej terapii doustnymi kortykosteroidami (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p> <p>U pacjentów z POChP doświadczających zaawansowanej, opornej na leczenie duszności mimo optymalnego leczenia, sugeruje się rozważenie terapii opartej na opioidach do leczenia duszności, w ramach zindywidualizowanego podejścia opartego na wspólnym podejmowaniu decyzji (warunkowe zalecenie, bardzo mała pewność dowodów).</p> <p><i>Konflikt interesów: wszyscy członkowie panelu byli zobowiązani do ujawnienia swoich konfliktów interesów, zarówno współprzewodniczący jak i co najmniej 50% członków panelu musieli być wolni od konfliktu interesów, osoby z potencjalnymi konfliktami interesów brały udział w dyskusjach na temat dowodów, ale nie uczestniczyły w formułowaniu zaleceń.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: ATS</i></p> <p><i>Siła rekomendacji i jakości dowodów: silna rekomendacja – przy użyciu sformułowania „zaleca się”, rekomendacja warunkowa – przy użyciu sformułowania „sugeruje się”.</i></p>

\*ostatniej aktualizacji wytycznych NICE 2018 dokonano 26 lipca 2019 r.

Skróty: ATS – American Thoracic Society; CAT – test oceny POChP; GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS - wziewny glikokortykosteroid; LABA - długodziałający  $\beta_2$ -agonista (ang. long-acting  $\beta_2$ -agonist); LAMA - długodziałający cholinolityk (ang. long-acting muscarinic antagonist); mMRC – zmodyfikowany kwestionariusz duszności (Medical Research Council dyspnea questionnaire); NICE - National Institute for Health and Care; PDE4 - inh bitor fosfodiesterazy 4; SABA - krótko działający  $\beta_2$ -agonista (ang. short-acting  $\beta_2$ -agonist); SAMA - krótko działający cholinolityk (ang. short-acting muscarinic antagonist).

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

Wytyczne GOLD 2023 nie popierają (ang. we do not encourage) stosowania skojarzenia LABA+ICS w POChP. Jeśli istnieje wskazanie do stosowania ICS, wykazano przewagę skojarzenia LABA+LAMA+ICS nad LABA+ICS i dlatego jest to preferowany wybór. Skojarzenie LABA+LAMA+ICS może być podawane w postaci pojedynczego lub wielu inhalatorów. W ramach trójlekowej terapii skojarzeniem LABA+LAMA+ICS wytyczne wymieniają m.in. skojarzenie budezoniid/formoterol/glikopirolan do zastosowania w jednym inhalatorze z odmierzoną dawką.

W przypadku pacjentów, u których wystąpią kolejne zaostrzenia w trakcie terapii LABA+LAMA wytyczne GOLD 2023 sugerują eskalację do LABA+LAMA+ICS. Korzystna odpowiedź po podaniu ICS może być obserwowana przy liczbie eozynofili w krwi  $\geq 100$  komórek/ $\mu$ l, przy czym większa odpowiedź jest bardziej prawdopodobna przy wyższych poziomach eozynofili w krwi. Z kolei jeśli u pacjentów z POChP bez cech astmy

leczonych z jakiegokolwiek powodu skojarzeniem LABA+ICS wystąpią kolejne zaostrzenia należy zwiększyć leczenie do LABA+LAMA+ICS (przy większych objawach – należy rozważyć przejście na LABA+LAMA).

Podsumowanie wytycznych GOLD 2022 przedstawiono za Wnioskodawcą w ramach uzasadnienia komparatora w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Wytyczne NICE 2018 (aktualizacja lipiec 2019 r.) zalecają zmianę leczenia LABA+ICS na LAMA+ LABA+ICS wśród pacjentów, u których pomimo stosowanego leczenia, codzienne objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia, wystąpiło ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji) lub wystąpiły dwa umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku. W przypadku pacjentów, którzy leczeni są LAMA+LABA należy rozważyć LAMA+LABA+ICS, jeżeli wystąpiło ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji) lub dwa umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku. Natomiast, jeżeli u pacjentów przyjmujących LAMA + LABA objawy dnia codziennego niekorzystnie wpływają na jakość życia należy rozważyć LAMA+LABA+ICS trwające wyłącznie 3 miesiące. Po okresie 3 miesięcy w przypadku odnotowanej poprawy należy kontynuować leczenie LAMA+LABA+ICS, a w przypadku braku poprawy powrócić do stosowania LAMA + LABA.

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

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

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinie od 2 ekspertów klinicznych, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

#### Opinia eksperta klinicznego

Zdaniem dr n. med. Małgorzaty Czajkowskiej-Malinowskiej Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc istotnymi klinicznie punktami końcowymi są: liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP rocznie, czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, zmiana średniego dziennego stosowania leków doraźnych w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu 24 tygodni, nasilenie objawów, zgon, czas do zgonu z dowolnej przyczyny oraz jakość życia, przy czym minimalną różnicą odczuwalną przez chorego jest czynność płuc. Dodatkowo ekspert wskazała, że „Zaostrzenia POChP to jeden z najważniejszych czynników progresji POChP. Ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu POChP zwiększają się z każdym kolejnym, ciężkim zaostrzeniem. W Polsce 10,1% chorych z POChP umiera w ciągu 90 dni po wypisie ze szpitala z powodu zaostrzenia POChP. (Mapy Potrzeb Zdrowotnych).” Ekspert zdefiniowała umiarkowane zaostrzenia jako „te, które prowadziły do leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami, antybiotykami lub jednym i drugim przez co najmniej 3 dni”, ciężkie zaostrzenia jako „te, które doprowadziły do hospitalizacji lub zgonu”, a roczną częstość jako „szacunkową średnią liczbę na pacjenta rocznie umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP”.

W kwestii technologii opcjonalnych dr n. med. Małgorzata Czajkowska-Malinowska, wskazała, że: „Brak danych dotyczących odsetka pacjentów aktualnie leczonych z podziałem na stosowane technologie, tym bardziej brak danych dotyczących wskazań po nieodpowiednim leczeniu skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  oraz po nieodpowiednim leczeniu skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.”.

Konsultant Wojewódzka prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska w nadesłanej opinii nie odniosła się do kwestii związanych z epidemiologią, punktami istotnymi klinicznie oraz technologiami opcjonalnymi.

Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Treść pytania	dr n. med. Małgorzata Czajkowska-Malinowska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc	prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzka w dz. chorób płuc
<p><b>Jaki odsetek pacjentów z populacji zgodnej z ocenianą stosuje obecnie terapię trójlekową (ICS + LAMA + LABA) za pomocą jednego inhalatora, a jaki odsetek stosuje terapię trójlekową w postaci dwóch lub więcej inhalatorów z poszczególnymi lekami? Czy objęcie refundacją preparatu Triexo Aerosphere (budezonid/formoterol/glikopirionium) zwiększyłoby odsetek pacjentów leczonych terapią trójlekową za pomocą jednego inhalatora?</b></p>	<p>„Obecnie dominuje terapia trójlekowa (ICS + LAMA + LABA) za pomocą trzech różnych inhalatorów (ok. 50%) oraz terapia za pomocą dwóch różnych rodzajów inhalatorów (ok. 40% chorych) z poszczególnymi lekami, głównie w inhalatorze z ICS+LABA (36,4%) z drugim inhalatorem LAMA. Terapię trójlekową (ICS + LAMA + LABA) za pomocą jednego inhalatora w 2019 r. stosowało jedynie 0,55% pacjentów z populacji zgodnej z ocenianą. Brak pełnych analiz uniemożliwia obiektywną i pełną ocenę.</p> <p>Dostępne dane wyraźnie pokazują, że stosowanie ki ku inhalatorów w porównaniu z jednym rodzajem inhalatora wywiera niekorzystny wpływ na skuteczność leczenia. Prowadzi to do utraty kontroli nad objawami choroby. Co więcej, nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych powoduje wzrost częstości zaostrzeń, hospitalizacji i zwiększa śmiertelność wśród chorych na POChP. Brak prawidłowej techniki inhalacji wpływa bezpośrednio na wielkość depozycji leku w jamie ustnej, a to z kolei przekłada się na bezpieczeństwo terapii. Lek pozostający w jamie ustnej może zostać wchłonięty przez błonę śluzową, wywierając niepożądane działanie miejscowe lub ogólnoustrojowe. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych w perspektywie długoterminowej wpływa niekorzystnie na stan zdrowia chorych na POChP wyraźnie zwiększając koszty leczenia i opieki zdrowotnej w tej grupie chorych. Efektem takiego postępowania jest odstawienie części leków, co prowadzi do utraty kontroli nad chorobą. Liczba inhalatorów oraz liczba inhalacji wykonywanych dziennie przez chorego to niezależne czynniki wpływające na nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Odsetek chorych, którzy nie stosują się do zaleceń, zwiększał się znacząco wraz z liczbą przyjmowanych leków. Wśród osób stosujących jeden lek było ich 7%, u używających 2 leków — 38%, a przy co najmniej 3 preparatach liczba osób, które nie przestrzegały zaleceń lekarskich wynosiła aż 55% [13]. Leczenie chorych na POChP powinno być spersonalizowane, prowadzone zgodnie z wytycznymi.</p> <p>W mojej opinii objęcie refundacją preparatu Triexo Aerosphere (budezonid/formoterol/glikopirionium) zwiększy odsetek pacjentów leczonych terapią trójlekową za pomocą jednego inhalatora, przez co poprawi przestrzeganie zaleceń lekarskich w odniesieniu do odsetka przyjmowanych dawek leku. Chorzy na POChP to w dużej części osoby w wieku podeszłym, nierzadko z ograniczeniami sprawnościowymi i poznawczymi, co u wielu z nich skutkuje popełnianiem błędów w przyjmowaniu leków. A im więcej inhalatorów z różnymi systemami inhalacyjnymi, tym większe niebezpieczeństwo pomyłek.</p> <p>Pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią choroby (kategoria C i D) stosujący terapię trójlekową (wGKS/LABA/LAMA) mają o 15-23% mniej zaostrzeń niż pacjenci stosujący terapię dwulekową (LABA/LAMA). Ponadto terapia trójlekowa (wGKS/LABA/LAMA) wiąże się u nich z wyższą i istotną klinicznie poprawą jakości życia.</p> <p>Najsukuteczniejszym schematem w tej populacji jest połączenie długo działającego <math>\beta_2</math>-mimetyku, długo działającego cholinolityku i wziewnego glikokortykosteroidu (LABA + LAMA + wGKS). Pacjenci stosujący łącznie te trzy substancje uzyskują wyższą redukcję zaostrzeń niż w przypadku terapii dwoma substancjami, a ich połączenie w jednym inhalatorze stanowi wartość dodaną pozwalającą na znaczne uproszczenie schematu leczenia. Terapia z użyciem jednego inhalatora wymaga bowiem od pacjenta znajomości wyłącznie jednej techniki inhalacji, zamiast próby zapamiętania, jaki rodzaj systemu zastosowano w każdym z używanych inhalatorów. Można przypuszczać, iż stosowanie terapii potrójnej z pojedynczym inhalatorem wpłynie na zwiększenie przestrzegania zaleceń lekarskich oraz na obniżenie całkowitego kosztu terapii POChP, gdyż zakup ograniczy się tylko do jednego inhalatora.</p> <p>Utrudnienia w dostępie do innowacyjnych terapii w Polsce wynikają, z braku refundacji tych leków, co powoduje, że pacjenci, aby je nabyć muszą liczyć się z wysokimi kosztami. Dla wielu chorych wysokość dopłaty do najnowszych leków może być zbyt wysoka i wymuszać stosowanie tańszych technologii. W mojej opinii, objęcie refundacją preparatu Triexo Aerosphere (budezonid/formoterol/glikopirionium) zapewni także szeroki dostęp do innowacyjnego leczenia również dla uboższej części społeczeństwa.”</p>	<p>„Nie ma takich danych, które podają jaki odsetek chorych na POChP stosuje terapię trójlekową. Wg danych z Krajowego Programu zmniejszania umieralności z powodu przewlekłych chorób serca w Polsce na POChP choruje około 2 mln ludzi. W tym 15% na postać ciężką, a 3% na bardzo ciężką. Można założyć, że te 3% chorych przyjmuje 3 leki (2 leki rozszerzające oskrzela długodziałające: beta mimetyk i przeciwcholinergiczny oraz wziewny glikokortykosteroid). Trójlekowy inhalator jest wygodniejszy w użyciu, szczególnie to jest ważne dla ludzi starszych. Ta zaleta przyczyni się do zwiększania odsetka pacjentów stosujących dotychczas 2 lub 3 inhalatory.”</p>

<p><b>Czy podczas zmiany na terapię trójlekową z dwulekowej, powszechna jest zamiana poszczególnych leków w obrębie klas? Czy może pacjent w ramach terapii trójlekowej kontynuuje przyjmowanie te same dwa leki, które przyjmował w ramach terapii dwulekowej i do tego schematu dodaje się kolejny lek?</b></p>	<p>„Większość badań oceniających skuteczność terapii „otwartej potrójnej”, polegającej na dodaniu LAMA do stałego ICS/LABA lub odwrotnie, wykazało nie tylko poprawę czynności płuc w porównaniu z terapią ICS/LABA lub pojedynczą LAMA, ale także poprawę stanu zdrowia, zmniejszenie stosowania leków ratunkowych i ryzyka zaostrzeń, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Jednak wszystkie te otwarte potrójne badania były krótkotrwałe, miały niewystarczającą moc lub były retrospektywne i wymagały użycia co najmniej dwóch urządzeń, czasem o różnych właściwościach obsługi. Niemniej jednak potrójna terapia staje się coraz bardziej popularna w praktyce klinicznej na całym świecie, co wskazuje na ciągłą potrzebę poprawy kontroli objawów oraz zmniejszenia ryzyka zaostrzeń i hospitalizacji, zwłaszcza u pacjentów z objawową POChP. Ważne jest także stosowanie rodzaju ICS. Badania wykazały, że stosowanie u pacjentów z POChP terapii opartej na budezonidzie wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkiego zapalenia płuc vs terapii opartej na flutyzakonie.</p> <p>Podczas zmiany na terapię trójlekową z dwulekowej, powszechna jest zamiana poszczególnych leków w obrębie klas. Niektórzy pacjenci w ramach terapii trójlekowej kontynuują przyjmowanie te same dwa leki, które przyjmowali w ramach terapii dwulekowej i do tego schematu dodany jest kolejny lek. Różnorodność kombinacji w stosowanym leczeniu jest niestety bardzo duża, co powoduje, że pacjent przyjmuje wiele leków, nierzadko tej samej grupy, tylko z innego inhalatora! Zastosowanie terapii trójlekowej w jednym inhalatorze w wybranej grupie chorych może znacznie uprościć schemat leczenia i może zmniejszyć błędy w niewłaściwym doborze leków.”</p>	<p>„Pacjenci na ogół nie zamieniają dotychczas stosowanych leków tylko dodają nowy lek do poprzednich. Ale zdarza się, że zniechęceni brakiem poprawy stanu zdrowia przy obecnie stosowanej terapii dwulekowej proszą o zmianę leku.”</p>
<p><b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b></p>	<p>„Obecnie powszechnie stosowane leki wziewne obejmują wziewne kortykosteroidy (ICS), stosowanie długo działających agonistów receptora <math>\beta_2</math>-adrenergicznego (LABA) i długo działających antagonistów receptora muskarynowego (LAMA). Leki te można dopasowywać i łączyć za pomocą różnych urządzeń do inhalacji. Rynek jest obecnie zdominowany przez inhalatory proszkowe o wspólnej formule ICS; LAMA; ICS i LABA; LABA i LAMA; i ICS, LABA i LAMA, a różne formuły mogą być również stosowane w połączeniu. W przypadku pacjentów ze stabilną POChP optymalizacja strategii leczenia lekami wziewnymi i wybranie bardziej odpowiedniej kombinacji leków terapeutycznych w celu osiągnięcia większych korzyści klinicznych zawsze było przedmiotem badań. Na podstawie dotychczasowych doświadczeń terapeutycznych efekt terapii dwulekowej (LAMA i LABA lub ICS i LABA) jest lepszy niż terapii jednolekowej. Jeśli chodzi o pacjentów z POChP grupy D wg GOLD, u których objawy są nadal słabo kontrolowane po terapii podwójnej, w terapii skojarzonej zaleca się potrójne wziewne ICS, LAMA i LABA.</p> <p>Przed 2017 r. potrójna terapia pacjentów z POChP zwykle wymaga połączenia co najmniej 2 inhalatorów proszkowych z różnymi składnikami. Te inhalatory często mają różne typy i konstrukcje, które mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i zwiększać odsetek niepowodzeń w inhalacji, wpływając w ten sposób na skuteczność i zwiększając koszty leczenia. Ostatnio opracowano pojedyncze inhalatory o ustalonej dawce, które zawierają ICS, LABA i LAMA, oferując potencjalne korzyści pod względem praktyczności i przestrzegania leczenia. Obecnie istnieją 3 różne formuły dla pojedynczego inhalatora dostępnej na rynku potrójnej terapii, a mianowicie furoinian flutikazonu (FF), umeklidynium (UMEC) i wilanterol (VI) w preparacie do inhalacji suchego proszku do stosowania raz dziennie; dipropionian beklometazonu (BDP), fumaran formoterolu (FOR) i bromek glikopironium (GB) w preparacie do inhalacji z odmierzaną dawką zawierającym bardzo drobne cząstki pod ciśnieniem dwa razy dziennie; i budezonid (BUD), GB i FOR z innowacyjnym nośnikiem leku w preparacie do inhalacji z odmierzaną dawką pod ciśnieniem. Stosowanie się pacjentów z POChP do terapii wziewnej jest na ogół niskie, ponieważ wskaźnik nieprzestrzegania zaleceń sięga nawet 50% do 80%. Gdy ogólna skuteczność terapii potrójnej z pojedynczym inhalatorem nie jest gorsza niż oddzielnej terapii potrójnej, wybór terapii potrójnej z użyciem pojedynczego inhalatora o ustalonej dawce może zmniejszyć liczbę i częstotliwość wymaganych inhalatorów i może przynieść pewne potencjalne korzyści w zwiększeniu przestrzegania zaleceń przez pacjenta, poprawiając efekt leczenia i zmniejszając koszty leczenia.</p> <p>Terapie te można przeprowadzać za pomocą różnych urządzeń, w tym inhalatorów ciśnieniowych z odmierzaną dawką (pMDI), inhalatorów suchego proszku (DPI), inhalatorów miękkiej mgły (SMI) i nebulizatorów. Bez względu na rodzaj używanego inhalatora często zdarzają się błędy w obsłudze. Pacjenci z POChP lub astmą, którzy są w podeszłym wieku, używają wielu typów urządzeń lub nie są przeszkoleni w zakresie prawidłowego korzystania z urządzeń, często wykazują słabą technikę inhalacji, co wiąże się ze zmniejszoną kontrolą objawów i zwiększonym ryzykiem zaostrzeń. Skuteczność dostarczania leku do płuc z inhalatorów może również zależeć</p>	<p>„Chorzy często popełniają błędy techniczne podczas stosowania inhalatorów. To z kolei wpływa niekorzystnie na skuteczność terapii, a więc w razie konieczności stosowania 3 leków wziewnych należy zmierzać do prostszego przyjmowania ich w jednym inhalatorze.”</p>



	<p>od właściwości preparatu, w tym frakcji drobnych cząstek (FPF; frakcja dawki, która jest dostarczana z urządzenia w rozmiarze cząstek odpowiednim do podania do płuc), mediana średnicy aerodynamicznej (MMAD) cząstek leku i rozkład wielkości cząstek. Ponadto zarówno całkowita depozycja w płucach, jak i depozycja regionalna mogą wpływać na skuteczność podawania leku. Dlatego ważne jest, aby zoptymalizować te cechy, aby zapewnić pacjentom stałe korzyści z leków wziewnych. Najskuteczniejszą farmakologiczną metodą redukcji ryzyka zaostrzeń POChP jest trójlekowa terapia wziewna w jednym inhalatorze (GOLD). Objęcie refundacją wziewnej terapii trójskładnikowej w jednym inhalatorze do stosowania w leczeniu POChP umożliwi polskim lekarzom wdrażanie strategii w pełni zgodnej z opinią międzynarodowej grupy ekspertów zawartą już w raporcie GOLD 2019, a także w ostatnim GOLD 2022.”</p>	
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<p>„Pacjenci z POChP powinni być objęci programem kompleksowej opieki w oparciu o POZ i AOS (koordynowane przez ośrodki pulmonologiczne), co pozwoliłoby na monitorowanie stosowanego leczenia (e-Recepta). Powinna być także prowadzona ocena skuteczności leczenia, przestrzegania zaleceń przez chorego oraz poprawność przyjmowania przez chorego leków wziewnych, a także monitorowanie zaostrzeń. Do tego celu można wykorzystać możliwości cyfryzacji procesu leczenia i kontroli choroby. Dzięki niej chory może na bieżąco wprowadzać informacje dotyczące stanu swojego zdrowia oraz stosowanych leków, które następnie lekarz prowadzący może pobrać i zinterpretować, wprowadzając niezbędne korekty do procesu terapeutycznego.</p> <p>Ważnym elementem leczenia POChP jest edukacja – nauka poprawności przyjmowania leku w inhalacji, odpowiedni (na podstawie obiektywnych kryteriów) dobór inhalatora dla indywidualnego pacjenta. W tym celu wskazane byłoby stworzenie etatu edukatora w pulmonologii pracujących w ASO i w oddziałach pulmonologicznych.</p> <p>Pacjentów należy edukować w zakresie czynników ryzyka POChP (w tym zaprzestania palenia tytoniu), objawów podmiotowych, zaostrzeń oraz znaczenia aktywnego zaangażowania w plan samodzielnego leczenia. Opiekunowie również powinni być włączani w inicjatywy edukacyjne mające na celu poprawę wyników klinicznych. Strategie samokontroli POChP, zwłaszcza te, które koncentrują się na zindywidualizowanym planie działania w celu zapobiegania zaostrzeniom wraz ze zorganizowaną edukacją pacjentów, dostosowanym zarządzaniem przypadkiem i szybkim dostępem do sieci opieki zdrowotnej mają kluczowe znaczenie.</p> <p>Chociaż raport dotyczący strategii GOLD cieszy się powszechnym uznaniem, jego rozpowszechnianie i wdrażanie pozostaje nieoptymalne w wielu placówkach podstawowej. Ponadto wielu pacjentów z POChP (ponad 45% w Polsce wg Map Potrzeb Zdrowotnych) jest leczonych w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej, co stanowi wyjątkowe wyzwanie. Lekarze rodzinni i pielęgniarki zgłaszają brak świadomości i stosowania wytycznych dotyczących POChP, a także ograniczoną wiedzę na temat potencjalnych korzyści klinicznych interwencji farmakologicznych i nefarmakologicznych, w tym rehabilitacji pulmonologicznej. Dodatkowo lekarze POZ mają ograniczony czas przydzielony indywidualnemu pacjentowi. W konsekwencji błędne rozpoznanie i błędna klasyfikacja pacjentów z POChP występuje częściej w placówkach POZ niż w placówkach opieki specjalistycznej, co pokazują także analizy Map Potrzeb Zdrowotnych. Wyniki ogólnosiwiatowej ankiety przeprowadzonej wśród ponad 50 000 lekarzy wykazały, że specjaliści chorób płuc poświęcali większą uwagę spirometrii lub trajektorii choroby, podczas gdy lekarze POZ skupiali się przede wszystkim na historii leczenia i objawach w celu postawienia rozpoznania i ustalenia leczenia. Przeprowadzony Audit POChP donosi, że w Wielkiej Brytanii otrzymanie specjalistycznej opieki dla chorych na POChP w ciągu 24 godzin od hospitalizacji wiązało się ze zmniejszoną śmiertelnością pacjentów hospitalizowanych i częstszymi decyzjami porzucania palenia.</p> <p>W związku z tym wskazane byłoby opracowanie usprawnionych ścieżek kierowania, aby zapewnić skuteczne, terminowe i odpowiednie „przenoszenie” pacjentów przez odpowiedni system opieki zdrowotnej. Po zaostrzeniu POChP pacjentów należy poddać ocenie w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia zaostrzenia ambulatoryjnego lub po wypisie ze szpitala z powodu zaostrzenia, aby zapewnić optymalizację leczenia. Wszyscy pacjenci z POChP powinni być oceniani co roku, niezależnie od historii zaostrzeń, a w przypadku wystąpienia zaostrzeń częściej, aby upewnić się, że dostosowany plan opieki jest dla nich odpowiedni.</p> <p>Wskaźniki jakości:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czas od potwierdzenia rozpoznania POChP do oceny przez specjalistę chorób płuc, gdy tylko zostanie stwierdzona potrzeba skierowania do opieki specjalistycznej zgodnie z wytycznymi.</li> </ol>	<p>„Należy przy każdej wizycie kontrolować i pokazywać pacjentowi technikę inhalacji.”</p>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Odsetek pacjentów z POChP, których opieka jest zgodna z najnowszymi zaleceniami dotyczącymi leczenia opartymi na dowodach, w tym dostęp do programów rzucania palenia, szczepień, rehabilitacji oddechowej oraz farmakoterapii.</li> <li>3. Odsetek pacjentów poddanych ponownej ocenie w ciągu 2 tygodni od wystąpienia zaostrzenia leczonego ambulatoryjnie lub 2 tygodni po wypisaniu ze szpitala z powodu zaostrzenia oraz całkowity czas od wystąpienia zaostrzenia do oceny po zaostrzeniu.</li> <li>4. Odsetek pacjentów kierowanych do rehabilitacji pulmonologicznej po zaostrzeniu choroby.</li> <li>5. Odsetek pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem POChP, którzy otrzymują specjalistyczną ocenę pulmonologiczną co najmniej raz w roku."</li> </ol>	
<p><b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b></p>	<p>„Nieoptymalne przestrzeganie zaleceń przez lekarzy oraz niedostateczna edukacja pacjentów zgodnie z informacją w pkt. 7.</p> <p>Poza tym nie dostrzegam zagrożeń."</p>	<p>„Terapia trójlekowa stanowi podstawę leczenia obturacyjnej choroby płuc u pacjentów, którzy pomimo dotychczasowego leczenia kombinacji 2 leków w dalszym ciągu mają objawy lub częstsze zaostrzenia choroby. Stosowanie trzech leków w jednym inhalatorze jest kolejnym dobrym krokiem opierającym się na ocenie objawów i ryzyka zaostrzeń pomimo dotychczasowego leczenia."</p>
<p><b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b></p>	<p>„ICS+LABA w dwóch czy jednym inhalatorze jest najczęściej (36,4%) stosowanym leczeniem pacjentów z POChP w Polsce i można przypuszczać, że rzadko leczenie to jest weryfikowane zgodnie z zaleceniami. Pomimo ugruntowanych zaleceń od wielu lat, stosowanie terapii dwulekowej LAMA+LABA jest rzadziej stosowane, najczęściej zapisywana jest terapia LAMA+LABA w dwóch inhalatorach, zdecydowanie rzadziej w jednym inhalatorze. Zastosowanie terapii trójlekowej w jednym inhalatorze (co będzie korzystniejsze dla pacjenta w określonych wskazaniach), może także spowodować wybór tej terapii jako pierwszego wyboru. Dlatego ważne jest wprowadzenie i przestrzeganie standardów postępowania."</p>	<p>„Stosowanie bez wskazań."</p>
<p><b>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p>„Trixeo jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem wGKS/LABA lub LAMA/LABA.</p> <p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi leczenia POChP trójlekowa terapia wziewna jest lekiem z wyboru u pacjentów z występującymi zaostrzeniami pomimo stosowania LAMA+LABA (Jeśli liczba eozynofili <math>\geq 300/\mu\text{l}</math>.) lub wGKS+LABA (w przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do włączenia GKS w lub braku odpowiedzi na to leczenie lekiem z wyboru jest LAMA+LABA). [GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: 2022 report.]</p> <p>W podgrupach zdefiniowanych na podstawie liczby eozynofili we krwi korzyści z potrójnej terapii (z dowolną dawką budezonidu) w porównaniu z terapią LAMA-LABA w odniesieniu do zaostrzeń były większe wśród pacjentów z większą liczbą, co jest zgodne z obserwacjami z poprzednich badań odpowiedź na glikokortykosteroidy wziewne oraz z aktualnymi zaleceniami GOLD.</p> <p>Umiarkowana do bardzo ciężkiej POChP obecnie nie jest definiowana stopniem obturacji w badaniu spirometrycznym, a dużym nasileniem objawów (CAT <math>\geq 10</math>) pomimo terapii podtrzymującej z <math>\geq 2</math> lekami wziewnymi (podczas stosowania terapii podwójnej LAMA-LABA lub wGKS-LABA), historią zaostrzeń POChP - umiarkowane/ciężkie zaostrzenie POChP (w ostatnich 12 miesiącach). Ale jak wskazują populacje z badań ETHOS i KRONOS, wśród terapii potrójnych, Trixeo ma udokumentowaną skuteczność w najbardziej zróżnicowanej populacji pacjentów, którą także należałoby uwzględnić. To wysokoobjawowi pacjenci z umiarkowaną do bardzo ciężkiej POChP, gdzie 81% pacjentów nie miało zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania."</p>	<p>„Pacjenci z nasileniem objawów i dużym ryzykiem zaostrzeń choroby pomimo dotychczasowego właściwego leczenia."</p>

<p><b>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie korzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p>„Nie mam danych.”</p>	<p>„Pacjenci z małym nasileniem objawów oraz ci, u których nie powinno stosować się wziewnych glikokortykosteroidów tzn., u których zaostrzeń jest mniej niż 2 w ciągu roku oraz eozynofilia wynosi we krwi mniej niż 100/<math>\mu</math>l.”</p>
<p><b>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.</b></p>	<p>„Zalecenia dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) obejmują podejście stopniowe, w ramach którego w razie potrzeby dodaje się leczenie w celu opanowania objawów i zmniejszenia lub wyeliminowania zaostrzeń, z dodatkowym celem zmniejszenia śmiertelności z powodu tej choroby. Wykazano, że potrójna terapia z wziewnym glikokortykosteroidem, długo działającym antagonistą muskarynowym (LAMA) i długo działającym <math>\beta_2</math>-agonistą (LABA) prowadzi do mniejszego ryzyka zaostrzeń POChP, większej redukcji objawów i poprawy stanu płuc. funkcji i jakości życia związanej ze zdrowiem niż terapie podwójne i jest zalecana pacjentom, u których nadal występują objawy lub zaostrzenia podczas stosowania terapii podwójnej LAMA-LABA lub wGKS -LABA.</p> <p>Badania pokazują korzyści z potrójnej terapii kombinacją budezonidu-glikopirofanu-formoterolu w porównaniu z podwójną terapią LAMA-LABA lub kombinacją wziewnego glukokortykoidu-LABA w odniesieniu do rocznej częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP, objawów i jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, u których występuje ryzyko zaostrzeń. Potrójna terapia z dawką 320 <math>\mu</math>g budezonidu również skutkowała niższą śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny niż terapia LAMA-LABA.</p> <p>Ogólnie rzecz biorąc, w porównaniu z LAMA, ICS/LABA lub LAMA/LABA, potrójna terapia zmniejszyła ryzyko zaostrzeń oraz poprawiła czynność płuc i stan zdrowia, przy korzystnym stosunku korzyści do szkód. Co więcej, potrójna terapia dała po raz pierwszy obiecujący sygnał pod względem poprawy przeżycia. Dowody sugerują, że potrójna terapia jest najskuteczniejszym leczeniem u pacjentów z POChP z umiarkowanymi/ciężkimi objawami, u których występuje ryzyko zaostrzeń, przy zn komym lub żadnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, w tym zapalenia płuc. Trwające badania oceniają rolę potrójnej terapii u pacjentów z mniej nasilonymi objawami POChP i nakładania się astmy i POChP.</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo leku Trixeo została udowodniona w 2 badaniach rejestracyjnych obejmujących ponad 10,000 pacjentów (badanie ETHOS i badanie KRONOS).</p> <p>Wykazano, że Trixeo:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>skutecznie zmniejsza częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP: <ul style="list-style-type: none"> <li>24% vs LAMA/LABA i o 13% vs wGKS/LABA w populacji pacjentów z historią zaostrzeń,</li> <li>52% vs LAMA/LABA w populacji pacjentów bez preselekcji względem wysokiego ryzyka zaostrzeń POChP.</li> </ul> </li> <li>Trixeo poprawia czynność płuc i zmniejsza nasilenie objawów vs LAMA/LABA i wGKS/LABA.</li> <li>stosowanie Trixeo w populacji pacjentów z historią zaostrzeń POChP wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem śmiertelności vs LAMA/LABA.</li> <li>mniejsze ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny zaobserwowano tylko w grupie potrójnej terapii budezonidem 320 <math>\mu</math>g.</li> </ol> <p>Badanie ETHOS to drugie badanie wykazujące przewagę potrójnej terapii nad podwójną terapią LAMA-LABA w odniesieniu do śmiertelności wśród pacjentów z POChP. W analizach obejmujących zarówno dane dotyczące leczenia, jak i okresu poza nim ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było o 46% niższe w badaniu ETHOS (dla potrójnej terapii budezonidem w dawce 320 <math>\mu</math>g vs. badanie Pathway of COPD Treatment (IMPACT) (dla potrójnej terapii furoinianem flutikazonu – umeklidynium – wilanterolem w porównaniu z umeklidynium – wilanterolem).</p> <p>Ponadto wyniki badania ETHOS dalej opierają się na wynikach badania KRONOS, 24-tygodniowego badania, które wykazało korzyści potrójnej terapii z dawką 320 <math>\mu</math>g budezonidu plus glikopirofanu i formoterolu w porównaniu z terapiami podwójnymi pod względem na czynność płuc, objawy i zaostrzenia POChP w populacji, w której większość pacjentów (74%) nie miała zaostrzenia w poprzednim roku.</p>	<p>„Strategia trójlekowa leczenia w jednym inhalatorze w ciężkiej postaci POChP:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>zmniejsza ryzyko zaostrzeń choroby, co w efekcie przyczynić się może do zmniejszenia śmiertelności,</li> <li>zmniejsza prawdopodobieństwo błędów technicznych podczas inhalacji trzech leków z jednego inhalatora,</li> <li>stosowanie trzech leków w jednym inhalatorze w leczeniu POChP jest zalecane w wytycznych GOLD 2022 (oczywiście tylko w przypadkach jw.).”</li> </ol>

	<p>Profil bezpieczeństwa TRIXEO jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa GLI/FORM i BUD/FORM. Innowacyjny nośnik leku wśród istniejących terapii potrójnych w jednym inhalatorze został opracowany dzięki nowej technologii AEROSPHERE, która optymalizuje właściwości aerozolu i depozycję w centralnych i obwodowych drogach oddechowych. Nośnikami substancji aktywnych są cząstki złożone z fosfolipidów. Badania potwierdzają skuteczność terapii w najbardziej zróżnicowanej populacji pacjentów (populacja ETHOS i populacja KRONOS).</p> <p>Stosowany w terapii wGKS to budezonid o dobrze udokumentowanym profilu bezpieczeństwa i niskim ryzyku zapalenia płuc.</p> <p>Podsumowując, potrzeby pacjentów w zakresie leczenia różnią się w zależności od ich preferencji, zdolności i charakterystyki choroby, a zatem dostępność terapii wziewnych w preparatach MDI pozostaje ważną opcją personalizacji terapii POChP. Dotychczasowe badania sugerują, że inhalator Aerosphere, opracowany przy użyciu technologii dostarczania współzawiesiny, może oferować korzyści w porównaniu z tradycyjnymi MDI, w tym spójne dostarczanie wielu składników w różnych warunkach obsługi pacjenta, optymalny rozmiar cząstek i PPF oraz skuteczne dostarczanie do centralnych i obwodowych dróg oddechowych.”</p>	
<p><b>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</b></p>	<p>„Nie mam danych.”</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>
<p><b>Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2022 Report: global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD, <a href="https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2022/11/GOLD-2023-ver-1.0-14Nov2022_WMV.pdf">https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2022/11/GOLD-2023-ver-1.0-14Nov2022_WMV.pdf</a></li> <li>2) Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2018;6:747-758.</li> <li>3) Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2017;196:438-446.</li> <li>4) Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. <i>N Engl J Med</i> 2018;378:1671-1680.</li> <li>5) Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2018;391:1076-1084.</li> <li>6) Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting <math>\beta</math>2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2016;388:963-973.</li> <li>7) Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P; ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. <i>N Engl J Med</i>. 2020 Jul 2;383(1):35-48. <a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916046">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916046</a></li> <li>8) Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Bourne E, Ballal S, Darken P, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisner C. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet Respir Med</i>. 2018 Oct;6(10):747-758. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213260018303278?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213260018303278?via%3Dihub</a></li> <li>9) Usmani OS, Roche N, Jenkins M, Stjepanovic N, Mack P, De Backer W. Consistent Pulmonary Drug Delivery with Whole Lung Deposition Using the Aerosphere Inhaler: A Review of the Evidence. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i>. 2021 Jan 18;16:113-124. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7822085/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7822085/</a></li> </ol>	<p>“GOLD 2022 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Report <a href="https://goldcopd.org/2022-goldenreports2/">https://goldcopd.org/2022-goldenreports2/</a>”</p>

	<p>10) Zhang L, Wang X, Zhang Y, Chen W. Efficacy and Safety of Single Inhaler Triple Therapy Versus Separate Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Ther. 2022 Jun;44(6):859-873. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149291822001436">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149291822001436</a></p> <p>11) Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Dec 12;13:3971-3981. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296179/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296179/</a></p> <p>12) Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, Rossman K, St Rose E, Trivedi R, Ballal S, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Mar 1;203(5):553-564. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7924571/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7924571/</a></p> <p>13) Krzysztof Kuziemski i wsp., Terapia trójlekowa przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z jednego inhalatora. Adv. Respir. Med. 2018; 86 (supl. I): 42–49</p> <p>14) Barczyk A, Maskey-Warzęchowska M, Górska K, Barczyk M, Kuziemski K, Śliwiński P, Batura-Gabryel H, Mróz R, Kania A, Obojski A, Taźbirek M, Celejewska-Wójcik N, Guziejko K, Brajer-Luftmann B, Korzybski D, Damps-Kostańska I, Krenke R. Asthma-COPD Overlap-A Discordance Between Patient Populations Defined by Different Diagnostic Criteria. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Sep-Oct;7(7):2326-2336.e5.</p> <p>15) Yawn BP, Wollan PC. Knowledge and attitudes of family physicians coming to COPD continuing medical education. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3:311–317”</p>	
<p><b>Inne uwagi.</b></p>	<p>„Po raz pierwszy Raport GOLD 2022 podaje: „...wyniki sugerują korzystny wpływ terapii potrójnej wziewnej ustalonej dawki w porównaniu z określonymi kombinacjami LABA/LAMA na śmiertelność u objawowych pacjentów z POChP z częstymi i/lub ciężkimi zaostrzeniami w wywiadzie, którzy wcześniej otrzymywali terapię podtrzymującą potrójną terapią, LABA/ICS lub pojedyncze lub podwójne długo działające leki rozszerzające oskrzela.</p> <p>W szczególnych grupach chorych eksperci w raporcie GOLD 2022 wskazują na potrzebę jednoczesnego stosowania leków z wszystkich trzech grup (LABA+LAMA+wGKS). Dotychczas jedyną możliwością wdrożenia takiego leczenia było zastosowanie kombinacji 3 substancji leczniczych podawanych z trzech różnych inhalatorów (oddzielnie: LABA, LAMA i wGKS) lub w najlepszym wypadku dwóch inhalatorów (LAMA+wGKS/LABA lub LABA/LAMA+wGKS). Wymagało to od chorego konieczności uczenia się techniki inhalacji z różnych inhalatorów. Dla wielu chorych było to trudne zadanie, a brak odpowiednich umiejętności sprawiał, że efekty leczenia były dalekie od oczekiwań. Wykazano, że liczba tzw. krytycznych błędów, popełnianych w czasie przyjmowania leków wziewnych może zwiększać ryzyko zaostrzeń choroby, które zwiększają liczbę hospitalizacji (większe koszty leczenia) i śmiertelność.</p> <p>W ostatnio opublikowanym dokumencie GOLD 2023 z 14.11.2022 zaproponowano nowy podział zaawansowania choroby na trzy kategorie A, B i E (rycina poniżej). Ocena chorego uwzględniająca równocześnie objawy POChP i ryzyko zaostrzeń pozwala na zaliczenie go do jednej z trzech kategorii:</p> <p>Kategoria A i B – bez zaostrzeń, najwyżej z jednym zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach nie prowadzącym do hospitalizacji oraz - Kategoria A - z łagodnymi objawami choroby - chorzy z niewielką dusznością (mMRC ≤ 1) lub łagodnymi objawami choroby (CAT &lt; 10) - Kategoria B — z nasilonymi objawami choroby - to chorzy z nasiloną dusznością (mMRC ≥ 2) lub nasilonymi objawami choroby (CAT ≥ 10).</p> <p>Kategoria E – z ≥ 2 zaostrzeniami lub ≥ 1 zaostrzeniem wymagającym hospitalizacji.</p> <p>Przynależność do danej kategorii wskazuje wybór leczenia (rycina).</p> <p>Nie stopniuje się stopnia zaawansowania POChP na nasilenie od umiarkowanym do ciężkiego, spirometria odgrywa ważną rolę w rozpoznaniu choroby i określeniu stopnia nasilenia obturacji.”</p>	<p>„Nie ma.”</p>



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2022, poz.111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- lista A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę:
  - ✓ z grupy limitowej 198.0, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*: formoteroli fumaras, formoteroli fumaras dihydricus, salmeterolum (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; poziom odpłatności: ryczałt);
  - ✓ z grupy limitowej 199.1, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach*: budesonidum + formoteroli fumaras dihydricus, fluticasoni propionas + salmeterolum (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; poziom odpłatności: ryczałt) oraz indakaterol + mometazonu furoinian (zakres wskazania: POChP u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą ICS oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków; poziom odpłatności: 30%);
  - ✓ z grupy limitowej 199.2, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach*: beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras dihydricus, budesonidum + formoterolum, fluticasoni propionas + salmeterolum (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; poziom odpłatności: ryczałt) oraz budesonidum + formoteroli fumaras dihydricus (zakres wskazania: POChP; poziom odpłatności: 30%);
  - ✓ z grupy limitowej 199.3, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach*: beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras dihydricus, beclometasonum + formoterolum, budesonidum + formoteroli fumaras dihydricus, budesonidum + formoterolum, fluticasoni propionas + salmeterolum (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; poziom odpłatności: ryczałt);
  - ✓ z grupy limitowej 199.4, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi*: beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronium, fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum (zakres wskazania: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką POChP, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania ICS i LABA lub jednoczesnego stosowania długo LABA i LAMA; poziom odpłatności: 30%);
  - ✓ z grupy limitowej 200.1, *Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole*: budesonidum, ciclesonidum, fluticasoni propionas, fluticasonium, mometasonum (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; poziom odpłatności: ryczałt);
  - ✓ z grupy limitowej 200.2, *Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach*: budesonidum (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; poziom odpłatności: ryczałt);
  - ✓ z grupy limitowej 200.3, *Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach*: budesonidum (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; poziom odpłatności: ryczałt);
  - ✓ z grupy limitowej 200.4, *Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach*: budesonidum (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; poziom odpłatności: ryczałt lub we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach z 30% poziomem odpłatności);
  - ✓ z grupy limitowej 201.2, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*: glycopyrronii bromidum, umeclidinii bromidum (zakres wskazania: POChP – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia; poziom odpłatności: 30%), tiotropii bromidum, tiotropium (zakres wskazania: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową; poziom odpłatności: ryczałt lub we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach z 30% poziomem odpłatności) oraz tiotropium (zakres wskazania: POChP – leczenie podtrzymujące; poziom odpłatności 30%);
  - ✓ z grupy limitowej 201.3, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu*: indacaterolum + glycopyrronii bromidum, olodaterolum

- + tiotropium, umeclidinii bromidum + vilanterolum (zakres wskazania: POChP – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia; poziom odpłatności: 30%);
- ✓ z grupy limitowej 203.0, *Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu*: theophylline, theophyllum (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; poziom odpłatności: ryczałt);
- ✓ z grupy limitowej 204.0, *Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych*: montelukastum (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; poziom odpłatności: 30%);
- ✓ z grupy limitowej 82.5, *Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison*: prednisonum (POChP - w przypadkach innych niż określone w ChPL; poziom odpłatności: ryczałt).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Dowolne połączenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BUD, FOR, GLI</li> <li>• BUD, FOR, TIO</li> <li>• BEK, FOR, GLI</li> </ul>	<p>„Zgodnie ze ścieżką leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc przedstawioną w najnowszych wytycznych GOLD z 2022 roku w przypadku pacjentów z uporczywą dusznością lub ograniczeniem wysiłkowym podczas leczenia LABA/ICS można rozpocząć terapię potrójną LABA, LAMA i ICS (alternatywnie, należy rozważyć zamianę LABA i ICS na LABA i LAMA), natomiast u pacjentów, u których wystąpią dalsze zaostrzenia podczas terapii LABA/LAMA, zaleca się dwie alternatywne ścieżki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozszerzenie terapii do LABA, LAMA i ICS (jeśli liczba eozynofili w krwi <math>\geq 100</math> komórek/<math>\mu</math>l);</li> <li>• dodanie roflumilastu lub azytromycyny (jeśli liczba eozynofili w krwi <math>&lt; 100</math> komórek/<math>\mu</math>l).</li> </ul> <p>W Polsce refundowane są poszczególne składowe produktu Trixeo Aerosphere (budezonid, formoterol, glikopironium), produkty dwuskładnikowe zawierające w jednym inhalatorze zarówno ICS/LABA (budezonid/formoterol, beklometazon/formoterol, flutykazon/salmeterol), jak i LABA/LAMA (indakaterol/gl kopironium, olodaterol/tiotropium, wilanterol/ umeclidynium), a także produkty trójskładnikowe ICS/LABA/LAMA (Trimbow - beklometazon/formoterol/gl kopironium oraz Trelegy Ellipta - flutykazon/wilanterol/umeclidynium).</p> <p>W związku z powyższym, lek Trixeo Aerosphere (budezonid/formoterol/glikopironium) wybiorą głównie chorzy dotychczas nieskutecznie leczeni połączeniem budezonid i formoterol (ICS i LABA) oraz formoterol i glikopironium (LABA i LAMA). Mając na uwadze obecnie refundowane leki, u chorych nieskutecznie leczonych za pomocą połączenia budezonid i formoterol (ICS i LABA) możliwe jest dołączenie glikopironium, tiotropium, umeclidynium, przy czym najczęściej wybierane jest tiotropium i glikopironium, a w przypadku chorych nieskutecznie leczonych połączeniem formoterol i glikopironium (LABA i LAMA) możliwe jest dołączenie budezonidu, beklometazonu, cyklozonidu, flutykazonu, mometazonu, przy czym najczęściej stosowany jest budezonid i beklometazon.”</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p> <p>Należy mieć na uwadze komentarz umieszczony pod tabelą.</p>

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatora należy uznać za zasadny. Komparatory są spójne dla AKL, AE i BIA.

W opinii analityków jako komparator należało uwzględnić także produkt leczniczy Trelegy Ellipta zawierający ICS, LABA i LAMA w jednym inhalatorze (Fluticasoni furoas/Umeclidynium/Vilanterolum).

W opinii dr n. med. Małgorzaty Czajkowskiej-Malinowskiej: „Podczas zmiany na terapię trójlekową z dwulekowej, powszechna jest zamiana poszczególnych leków w obrębie klas. Niektórzy pacjenci w ramach terapii trójlekowej kontynuują przyjmowanie te same dwa leki, które przyjmowali w ramach terapii dwulekowej i do tego schematu dodany jest kolejny lek”, dlatego różnice substancji w obrębie poszczególnych klas substancji u niektórych pacjentów mogą nie mieć znaczenia”.

Wyniki porównania pośredniego przedstawionego w rekomendacji PBAC 2021 wskazują na brak istotnych klinicznie różnic między preparatem Trixeo Aerosphere, a Trelegy Ellipta w zakresie skuteczności klinicznej oraz brak odnotowania istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trixeo Aerosphere (budezonid/ formoterol fumaranu dwuwodnego/ glikopironium – BUD/FOR/GLI) preparatu złożonego w 1 inhalatorze, stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  (ICS i LABA) lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (LABA i LAMA), w porównaniu do dowolnego połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium (BUD, FOR i GLI), budezonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO) oraz beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BEK, FOR i GLI).

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych jakie przyjął Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego. W przypadku braku badań w tak ściśle zdefiniowanej populacji chorych, dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej (np. POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, pacjenci nieskutecznie leczeni również innymi połączeniami, a nie tylko ICS i LABA lub LAMA i LABA), ale obejmującej w większości chorych opisanych we wniosku refundacyjnym.

Przy pomocy zastosowanych strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej połączenia BUD/FOR/GLI u dorosłych chorych z POChP oraz opracowań wtórnych zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych. Ze względu na niewielką liczbę doniesień na temat efektywności leków w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej nie zawężano populacji chorych do stopnia POChP lub stosowanych wcześniej terapii. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono także żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora. Do przeglądu opracowań wtórnych włączono badania z cechami przeglądu systematycznego, tj. pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (sprecyzowanie pytania klinicznego). Do analizy włączano także raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo połączenia BUD/FOR/GLI w leczeniu analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji, jednak w ostatecznej selekcji wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

**Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub skojarzeniem LAMA i LABA.</li> </ul> <p><u>Populacja wnioskowana powinna stanowić większość pacjentów włączonych do badania.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z nakładaniem astmy i POChP;</li> <li>badania typu cross-over;</li> <li>badania, w których okres obserwacji wynosił &lt; 10 tyg.;</li> <li>&lt;50% populacji rasy kaukaskiej (wyjątek – w ramach dodatkowych dowodów naukowych analizowano 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR DPI (KRONOS) oraz 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BUD/FOR DPI (TRIVERSYTI)</li> </ul>	<p>Wnioskowana populacja jest zgodna względem wskazania zarejestrowanego (ChPL Trixeo Aerosphere).</p> <p>Biorąc pod uwagę wytyczne GOLD z 2023 roku w przypadku niepowodzenia terapii LAMA i LABA, można rozszerzyć leczenie do terapii LABA, LAMA i ICS. Należy przy tym podkreślić, że dodatkowym kryterium przejścia na terapię trójlekową LABA, LAMA i ICS podanym w wytycznych GOLD 2023 jest liczba eozynofili we krwi <math>\geq 100</math> komórek/<math>\mu</math>l (u pacjentów wcześniej stosujących LAMA i LABA).</p> <p>Zgodnie z powyższym, wytyczne GOLD 2023 precyzują wskazanie do stosowania terapii trójlekowej LABA, LAMA i ICS po niepowodzeniu ICS i LABA lub LAMA i LABA uwzględniając dodatkowo liczbę eozynofili we krwi u pacjenta.</p>



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		w subpopulacji chińskiej, u chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego).	
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>budezonid/ formoterol/ glikopironium (BUD/FOR/GLI) w jednym inhalatorze w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawkowanie BUD/FOR/GLI niezgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</li> </ul>	Brak uwag
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>budezonid, formoterol i glikopironium – dowolne połączenie;</li> <li>budezonid, formoterol i tiotropium – dowolne połączenie;</li> <li>beklometazon, formoterol i glikopironium – dowolne połączenie.</li> </ul> <p><u>Dowolne połączenie oznacza kombinację wszystkich leków w jednym inhalatorze lub wszystkich leków w osobnych inhalatorach lub 2 leków w jednym inhalatorze w połączeniu z 1 lekiem w osobnym inhalatorze.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezgodne z założonymi.</li> </ul>	Szczegółową dyskusję dot. uwzględnionych komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaostrzenia POChP (częstość zaostrzeń, czas do pierwszego zaostrzenia, odsetek pacjentów z zaostrzeniem);</li> <li>zmiana wartości FEV<sub>1</sub>;</li> <li>zmiana zużycia leków doraźnych;</li> <li>ocena objawów choroby;</li> <li>jakość życia.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;</li> <li>zdarzenia niepożądane występujące z częstością <math>\geq 2\%</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezgodne z założonymi.</li> </ul>	<p>Zgodnie z wytycznymi GOLD 2023 terapia farmakologiczna w POChP ma na celu zmniejszenie objawów, zmniejszenie ryzyka i ciężkości zaostrzeń, poprawę stanu zdrowia i tolerancji wysiłku, a w niektórych przypadkach poprawę przeżycia chorych.</p> <p>Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję, wskazał powyższe oraz dodatkowo: zmniejszenie stosowania leków doraźnych; jakość życia oraz zmniejszenie ryzyka hospitalizacji jako efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, w ramach oceny skuteczności wnioskowanej terapii należałoby uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, co jest zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r.</p>
Typ badań	<p>Do analizy <u>efektywności klinicznej</u> włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne,</li> <li>randomizowane,</li> <li>z grupą kontrolną.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;</li> <li>badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);</li> <li>doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;</li> <li>badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki;</li> <li>nieadekwatny cel badania.</li> </ul>	Brak uwag

### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination,
- bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym: NICE (National Institute for Health and Care Excellence); SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering); CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health); SMC (Scottish Medicines Consortium); AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych. Celem identyfikacji nieopublikowanych badań dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); EU Clinical Trials Register – [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)).

Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 18.08.2022 r.

Wyszukiwanie prowadzono niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub the Cochrane Library). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

W wyniku wstępnego przeszukiwania baz danych, Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami. W związku z tym strategię wyszukiwania od razu opracowano tak, aby w ramach przeglądu systematycznego odnaleźć również wszystkie badania dla analizowanych komparatorów, które umożliwią przeprowadzenie porównania pośredniego.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych, typu badań oraz języka publikacji. Wykorzystane zapytania dotyczą POChP i poszukiwanych terapii (z wyjątkiem bazy CRD, gdzie ograniczono się wyłącznie do leków, ze względu na niewielką liczbę trafień).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji Wnioskodawcy, wyszukiwanie oraz analiza tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy, przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby, a w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je na drodze osiągnięcia konsensusu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 08.11.2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, odnaleźli artykuł opublikowany przed datą ostatniego wyszukiwania Wnioskodawcy (17.08.2022 r.) oraz przed datą złożenia wniosku refundacyjnego, które wskazano Wnioskodawcy w piśmie ws. wymagań minimalnych:

- Guo M, Yu C, Li Z. The Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol in the Treatment of COPD in the Elderly. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022 Aug 17;2022:8382295. doi: 10.1155/2022/8382295.

Ostatecznie w AKL Wnioskodawcy nie uwzględniono powyższej publikacji wskazując stosowne powody wykluczenia.

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ze względu na brak odnalezionych badań o najwyższym stopniu wiarygodności oraz badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania BUD/FOR/GLI względem dowolnego połączenia budesonidu, formoterolu i glikopironium (BUD, FOR i GLI), budesonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO)

oraz beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BEK, FOR i GLI) w ocenianym wskazaniu (w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką POChP lub szerszej, zgodnie z kryteriami włączenia), do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR (ETHOS - 7 publikacji pełnotekstowych i KRONOS - 7 publikacji pełnotekstowych) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR (TRILOGY - 1 publikacja pełnotekstowa) umożliwiające porównanie pośrednie BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji).

Ponadto, do analizy Wnioskodawcy w celu wsparcia wniosków z analizy głównej, gdzie porównanie pośrednie przeprowadzono przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR, jako wspólnego komparatora, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne TRIVERSYTI (1 publikacja pełnotekstowa) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BUD/FOR, które wyłączone z analizy głównej ze względu na 100% populacji azjatyckiej, a które włączono do dodatkowych dowodów naukowych ze względu na możliwość porównania pośredniego poprzez ten sam wspólny komparator BUD/FOR DPI, który również występuje w badaniu KRONOS i dla którego również opublikowano wyniki dla subpopulacji chińskiej.

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

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Nie odnaleziono żadnych nieopublikowanych zakończonych badań, które kwalifikowałyby się do przeglądu.

#### 4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych, które wykorzystano do wykonania porównania pośredniego. Opis pozostałych badań włączonych do analizy znajduje się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 4., tabela 7. (badania wtórne) oraz w rozdziale 7. tabela 41 (badanie TRIVERSYTI analizowane w ramach dodatkowych dowodów naukowych).

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ETHOS</b> <b>NCT02465567</b> (Martinez 2021a, Martinez, 2021b, Rabe 2019, Rabe 2020, Rabe 2021, Rhodes 2022, Singh 2022) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, badanie ETHOS wspiera także firma Pearl – członek Grupy AstraZeneca	<b>Typ badania:</b> prospektywne, międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją równoległą przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. <b>Interwencja:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>BUD/GLI/FOR (BGF): 320/18/9,6 µg 2x dziennie w postaci inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (MDI).</li> </ul> <b>Komparator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>BUD/GLI/FOR (BGF): 160/18/9,6 µg 2x dziennie;</li> <li>BUD/FOR (BFF): 320/9,6 µg 2x dziennie;</li> <li>GLI/FOR (GFF): 18/9,6 µg 2x dziennie.</li> </ul> Wszystkie komparatory w postaci MDI. <b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie. <b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i> .	Dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego. <b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek 40-80 lat;</li> <li>chorzy z objawowym POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (CAT<math>\geq</math>10);</li> <li>chorzy leczeni <math>\geq</math>2 wziewnymi lekami podtrzymującymi w czasie badań przesiewowych;</li> <li>FEV<sub>1</sub>/FVC<math>&lt;</math>0,7 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;</li> <li>FEV<sub>1</sub> 25-65% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;</li> <li>obecni lub byli palacze z historią palenia papierosów wynoszącą <math>\geq</math> 10 paczkolet;</li> <li>udokumentowane <math>\geq</math> 1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP (FEV<sub>1</sub><math>&lt;</math>50%) lub <math>\geq</math>2 umiarkowane zaostrzenia lub <math>\geq</math> 1 ciężkie zaostrzenie (FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math>50%) w ciągu roku przed badaniem przesiewowym.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualne rozpoznanie astmy (chorzy z diagnozą astmy w przeszłości, np. w wieku dziecięcym lub nastoletnim,</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Roczna częstość (średnia liczba na pacjenta na rok) umiarkowanych (wymagających leczenia systemowego glukokortykoidami i/lub antybiotykami przez <math>\geq</math> 3 dni) lub ciężkich (zakończonych hospitalizacją lub zgonem) zaostrzeń POChP.</li> </ul> <b>Pozostałe (wybrane):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;</li> <li>zmiana względem wartości początkowych średniego dobowego zużycia leków doraźnych w ciągu 24 tygodni;</li> <li>odsetek pacjentów z odpowiedzią na SGRQ<sup>^</sup> (obniżenie wyników <math>\geq</math> 4 punkty w 24 tyg. względem wartości początkowych niższe wyniki wskazują</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>byli włączani do badania) lub aktywna astma w ciągu ostatnich 5-10 lat;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre pogorszenie POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami &lt;6 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• poważne choroby inne niż POChP, w tym kardiologiczne, układu oddechowego, neurologiczne, nerek, endokrynologiczne;</li> <li>• niespełnienie kryteriów akceptowalności i powtarzalności spirometrii oraz stabilność linii podstawowej spirometrii;</li> <li>• POChP wynająca z niedoboru alfa-1-antytrypsyny;</li> <li>• obecny stymulator/defibrylator lub istotne klinicznie nieprawidłowe wartości wyjściowe.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> Ogólnie: 8 588</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BUD/ GLI/ FOR (BGF) 320/18/9,6 µg: 2 157;</li> <li>• BUD/ GLI/ FOR (BGF) 160/18/9,6 µg: 2 137;</li> <li>• BUD/FOR (BFF) 320/9,6 µg: 2 151;</li> <li>• GLI/FOR (GFF) 18/9,6 µg: 2 143.</li> </ul>	<p>na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczna częstość ciężkich zaostrzeń POChP;</li> <li>• czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul>
<p><b>KRONOS</b> <b>NCT02497001</b> (Ferguson 2018, Kerwin 2019, Martinez 2021c, Muro 2021, analiza w populacji azjatyckiej: Ichinose 2019a, Ichinose 2019b, Wang 2020) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, badanie KRONOS wspiera także firma Pearl – członek Grupy AstraZeneca</p>	<p><b>Typ badania:</b> prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją równoległą przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BUD/ GLI/ FOR (BGF): 320/18/9,6 µg 2x dziennie, w postaci MDI.</li> </ul> <p><b>Komparator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BUD/FOR (BFF): (320/9,6 µg 2x dziennie);</li> <li>• BUD/FOR (BFF): 320/9,6 µg 2x dziennie w postaci MDI;</li> <li>• BUD/FOR (BFF): 400/12 µg 2x dziennie w postaci inhalatora proszkowego (DPI);</li> <li>• GLI/FOR (GFF): 18/9,6 µg 2x dziennie w postaci MDI.</li> </ul> <p>*analizowano jedynie ramiona umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, gdzie leki podawane były za pomocą MDI</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 tygodnie.</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i>.</p>	<p>Dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 40-80 lat;</li> <li>• chorzy z objawowym POChP o nasileniu łagodnym do bardzo ciężkiego (CAT<math>\geq</math>10) pomimo leczenia <math>\geq</math>2 wziętymi lekami podtrzymującymi przez <math>\geq</math>6 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• FEV<sub>1</sub> 25 &lt;80% po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;</li> <li>• obecni lub byli palacze z historią palenia papierosów wynoszącą <math>\geq</math> 10 paczkolet;</li> <li>• brak konieczności wystąpienia zaostrzenia w ciągu ostatniego roku.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualne rozpoznanie astmy lub choroby układu oddechowego innej niż POChP, która w opinii badacza mogłaby mieć wpływ na wyn ki;</li> <li>• ostre pogorszenie POChP wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami lub antybiotykami &lt;6 tygodni przed badaniem przesiewowym , gdzie okres wymycia (ang. washout) przed wizytą 1 .lub w trakcie badania przesiewowego wyniósłby &lt; 4 tyg.;</li> <li>• hospitalizacja z powodu POChP w ciągu <math>\leq</math> 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, która uniemożliwiła wiarygodne oznaczenie FEV<sub>1</sub> oraz przeprowadzenie spirometrii;</li> <li>• pacjenci wymagający użycia spaceru;</li> <li>• zmiana statusu palenia w ciągu <math>\leq</math> 6 tygodni przed screeningiem;</li> <li>• konieczność długoterminowej terapii tlenem (&gt; 15 godz./d).</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> Ogólnie: 1 902</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BUD/ GLI/ FOR (BGF) 320/18/9,6 µg: 640;</li> <li>• BUD/FOR (BFF) 320/9,6 µg: 316;</li> <li>• BUD/FOR (BFF) 400/12 µg: 319;</li> <li>• GLI/FOR (GFF) 18/9,6 µg: 627.</li> </ul>	<p>Dla analizy statystycznej pacjentów z ośrodków w Europie i Kanadzie:</p> <p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pole pod krzywą FEV<sub>1</sub> od 0 do 4 godz. (FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-4</sub>) w ciągu 24 tyg. (BUD/FOR/GLI MDI vs BUD/FOR MDI lub DPI).</li> <li>• zmiana porannej wartości „trough” FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki leku względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg. (BUD/FOR/GLI vs GLI/FOR i BUD/FOR MDI vs BUD/FOR DPI).</li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana porannej wartości „trough” FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki leku względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg. (BUD/FOR/GLI MDI vs BUD/FOR MDI);</li> <li>• maksymalna zmiana FEV<sub>1</sub> w ciągu 4 godz. po podaniu dawki względem wartości początkowej;</li> <li>• częstość umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP;</li> <li>• wynik TDI<sup>™</sup>;</li> <li>• zmiana względem wartości początkowych dobowego zużycia leków doraźnych</li> <li>• zmiana całkowitego wyn ku SGRQ<sup>^</sup> względem wartości początkowych;</li> <li>• E-RS<sup>™</sup>: wyn k dla POChP;</li> <li>• czas do klinicznie istotnego pogorszenia (spadek wartości FEV<sub>1</sub> o <math>\geq</math> 100 ml, wzrost o <math>\geq</math> 4 pkt wyn ku</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			SGRQ <sup>^</sup> , spadek wyn ku TDI <sup>^^</sup> o ≤1 pkt lub wystąpienie umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP związanego z leczeniem) w ciągu 24 tyg.; <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia.</li> </ul>
<b>TRILOGY</b> <b>NCT01917331</b> (Singh 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Chiesi Farmaceutici SpA	<b>Typ badania:</b> prospektywne, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją równoległą przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. <b>Interwencja:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BEK/ GLI/ FOR: 100/12,5/6 µg 2x dziennie.</li> </ul> <b>Komparator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BEK/ FOR: 100/6 µg 2x dziennie.</li> </ul> <b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie. <b>Hipoteza:</b> <i>superiority.</i>	Dorośli chorzy z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego. <b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek ≥ 40 lat;</li> <li>• POChP, przy FEV<sub>1</sub> &lt;50% (ciężka lub bardzo ciężka POChP) i FEV<sub>1</sub>/FVC &lt;0,7 po podaniu leków rozszerzających oskrzela;</li> <li>• ≥1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• stosowanie ICS i LABA lub ICS i LAMA lub LABA i LAMA (jako leczenie skojarzone lub oddzielne preparaty) lub monoterapia LAMA przez co najmniej 2 miesiące przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• pacjenci objawowi – wynik CAT≥10 oraz ocena BDI ≤10 przy badaniu przesiewowym, przy czym kryterium BDI potwierdzono również w trakcie wizyty randomizacyjnej.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza astmy, alergiczny nieżyt nosa albo atopia w wywiadzie;</li> <li>• zaostrzenie POChP w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas wstępnej fazy badania;</li> <li>• klinicznie istotne schorzenia układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowości laboratoryjne;</li> <li>• niekontrolowana choroba współwystępująca, która mogłaby wpłynąć na skuteczność lub bezpieczeństwo (zgodnie z oceną badacza);</li> <li>• pacjenci otrzymujący potrójną terapię ICS, LABA i LAMA.</li> </ul> <b>Liczba pacjentów:</b> Ogólnie: 1 368 <ul style="list-style-type: none"> <li>• BEK/ GLI/ FOR: 687;</li> <li>• BEK/ FOR: 681.</li> </ul>	<b>Pierwszorządowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (rano) w 26 tyg.;</li> <li>• zmiana względem wartości początkowej FEV<sub>1</sub> 2 h po podaniu leku w 26 tyg.;</li> <li>• wynik TDI<sup>^^</sup> w 26 tyg.</li> </ul> <b>Pozostałe (wybrane):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku na każdej wizycie i średnia z całego okresu leczenia;</li> <li>• odpowiedź FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku (≥100 ml wzrost w stosunku do wartości wyjściowych) w 26 tyg. i 52 tyg.;</li> <li>• FEV<sub>1</sub> 2 h po podaniu leku na każdej wizycie</li> <li>• wynik TDI<sup>^^</sup> na każdej wizycie i odpowiedź TDI<sup>^^</sup> (zsumowany wyn k ≥1) w 26 tyg. i 52 tyg.;</li> <li>• łączny wynik SGRQ<sup>^</sup> na każdej wizycie i odpowiedź (redukcja o ≥4 jednostki w stosunku do wartości wyjściowej) w 26 tyg. i 52 tyg.;</li> <li>• odsetek dni bez stosowania leków doraźnych i średnia liczba inhalacji na dobę;</li> <li>• częstość zaostrzeń POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w ciągu 52 tyg.;</li> <li>• czas do pierwszego zaostrzenia POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</li> </ul>

Skróty: BDI – kwestionariusz oceniający wyjściowy stopień nasilenia duszności (ang. Baseline Dyspnea Index); BEK – beklometazon; BUD – budezonid; CAT – test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (ang. COPD Assessment Test); DPI – inhalator proszkowy (ang. dry powder inhaler); FEV<sub>1</sub> – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second); FOR - formoterol; FVC – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second); GLI – glikopironium; ICS – kortykosteroidy wziewne; LABA – długo działający agonista receptora β; LAMA – długo działający antagonist receptoru muskarynowego; MDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. metered-dose inhaler); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease); SGRQ – kwestionariusz oceniający jakość życia chorych z POChP (ang. St. George's Respiratory Questionnaire); TDI – kwestionariusz oceniający zmianę stopnia nasilenia duszności (ang. Transition Dyspnea Index); TIO – tiotropium

<sup>^</sup>SGRQ – służy do oceny jakości życia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zawiera pytania podzielone na trzy podstawowe grupy: objawy, aktywność i wpływ na życie codzienne. Minimalną liczbą punktów możliwą do uzyskania w kwestionariuszu jest 0, zaś maksymalną 100. Dla kwestionariusza SGRQ poprawę jakości życia odzwierciedla spadek wartości wyniku końcowego. Za istotną klinicznie poprawę uznaje się zmniejszenie wyn ku końcowego o 4 pkt w porównaniu z wartością początkową (źródło: <https://meetinstrumentenzorg.nl/wp-content/uploads/instrumenten/SGRQ-handl-Eng.pdf> [dostęp 14.12.2022 r.]).

<sup>^^</sup>TDI – służy do oceny zmian nasilenia duszności i składa się z trzech domen. Zakres wyników możliwych do uzyskania w kwestionariuszu TDI wynosi od -3 (największe pogorszenie) do +3 (największa poprawa) dla każdej z domen (-9 do +9 dla wartości końcowej). Dla kwestionariusza TDI poprawę duszności odzwierciedla wzrost wartości wyniku końcowego. Za istotną klinicznie poprawę uznaje się

zwiększenie wyniku końcowego o 1 pkt w porównaniu z wartością początkową (źródło: <https://erj.ersjournals.com/content/21/2/267.long> [dostęp 14.12.2022 r.]).

<sup>\*\*\*</sup>E-RS – składający się z 11 pozycji, jest częścią kwestionariusza EXACT (14 pozycji), które są wypełniane przez pacjenta każdego wieczoru przed snem i interpretowane jednocześnie. E-RS dostarcza informacji na temat objawów oddechowych – stopień nasilenia objawów oddechowych ogółem oraz stopień nasilenia zadyszki, kaszlu, płwociny i objawów w klatce piersiowej. Wszystkie 14 pozycji są wypełniane przez pacjenta każdego wieczoru przed snem. Redukcja wyniku oznacza poprawę objawów (źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/user-manual-e-rs-exact-respiratory-symptoms-applicant-submission-version-30\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/user-manual-e-rs-exact-respiratory-symptoms-applicant-submission-version-30_en.pdf) [dostęp 14.12.2022 r.]).

Zestawienie najważniejszych, z perspektywy zgodności z populacją wnioskowaną, danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonych do przeglądu badań klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

W AKL Wnioskodawca zawarł informację, że pacjenci z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego stanowili 89,4%, 91,5% i 77,3% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY, co jest w większości zgodne z danymi odnalezionymi przez analityków Agencji dotyczącymi nasilenia ciężkości POChP u pacjentów w wymienionych wyżej badaniach (dane zamieszczono w tabeli, nie zidentyfikowano zakresu danych dla ramienia komparatora BUD/FOR w badaniu ETHOS, jednak w publikacji Rabe 2019 odsetek pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym/ ciężkim wyniósł ogółem 89%, co pokrywa się z odsetkiem podanym przez Wnioskodawcę).

W AKL Wnioskodawca zawarł informację, że pacjenci nieskutecznie leczeni ICS i LABA lub LAMA i LABA stanowili 45,8%, 56,0% i 72,6% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY. Podczas weryfikacji danych przez analityków Agencji, odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych ICS i LABA lub LAMA i LABA w badaniu TRILOGY wynosi 87,4%, w przypadku pozostałych odsetków z badania ETHOS i KRONOS Wnioskodawca przeprowadził prawidłowe oszacowania.

**Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach pierwotnych ETHOS, KRONOS, TRILOGY**

Charakterystyka	ETHOS		KRONOS		TRILOGY	
	BUD/FOR/GLI (N=2137)	BUD/FOR (N=2131)	BUD/FOR/GLI (N=639)	BUD/FOR (N=314)	BEK/FOR/GLI (N=687)	BEK/FOR (N=680)
Wiek, lata, średnia (SD)	64,6 (7,6)	64,6 (7,6)	64,9 (7,8)	65,2 (7,2)	63,3 (7,9)	63,8 (8,2)
Mężczyźni, n (%)	1260 (59,0)	1279 (60,0)	460 (72,0)	224 (71,3)	509 (74)	527 (77)
Czas trwania POChP, lata, średnia (SD)	8,4 (6,5)	8,4 (6,1)	7,1 (6,0)	7,3 (6,2)	7,7 (5,8)	7,7 (6,0)
Rasa						
Rasa biała, n (%)	1819 (85,1)	1816 (85,2)	329 (51,5)	157 (50,0)	684 (100)	679 (100)
Rasa czarna, n (%)	78 (3,6)	64 (3,0)	23 (3,6)	15 (4,8)	0 (0)	0 (0)
Rasa azjatycka, n (%)	162 (7,6)	166 (7,8)	284 (44,4)	142 (45,2)	0 (0)	0 (0)
Rasa inna, n (%)	78 (3,6)	85 (4,0)	3 (0,5)	0 (0,0)	3 (<1)	1 (<1)
Nasilenie ciężkości POChP*						
Łagodna	0	bd	2 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Umiarkowana	613 (28,7)	b	310 (48,5)	154 (49,0)	0	0
Ciężka	1305 (61,1)	bd	275 (43,0)	133 (42,4)	532 (77,0)	525 (77,0)
Bardzo ciężka	217 (10,2)	bd	52 (8,1)	26 (8,3)	155 (23,0)	155 (23,0)
Zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 12 mies.						
Zaostrzenia, średnia (SD)	1,7 (0,8)	1,7 (0,9)	0,4 (0,8)	0,3 (0,6)	bd	bd
Zaostrzenia, mediana (zakres)	bd	bd	0,0 (0-8)	0,0 (0-4)	1,2 (-5)	1,2 (1-6)
0 umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń, n (%)	2 (0,1)	2 (0,1)	469 (73,4)	235 (74,8)	bd	bd
1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie, n (%)	940 (44,0)	912 (42,8)	125 (19,6)	61 (19,4)	bd	bd
2 zaostrzenia, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
≥2 umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń, n (%)	1195 (55,9)	1217 (57,1)	45 (7,0)	18 (5,7)	bd	bd
≥3 zaostrzenia, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
≥1 ciężkich zaostrzeń, n (%)	451 (21,1)	458 (21,5)	bd	bd	bd	bd
Liczba eozynofili we krwi, kom/mm <sup>3</sup> , mediana (zakres)	165 (0-2510)	167 (0-2430)	150 (10-2815)	152,5 (35-920)	bd	bd
<150 kom/mm <sup>3</sup> , n (%)	bd	bd	314 (49,1)	151 (48,1)	bd	bd
≥150 kom/mm <sup>3</sup> , n (%)	1277 (59,8)	1294 (60,7)	325 (50,9)	163 (51,9)	bd	bd

Charakterystyka	ETHOS		KRONOS		TRILOGY	
	BUD/FOR/GLI (N=2137)	BUD/FOR (N=2131)	BUD/FOR/GLI (N=639)	BUD/FOR (N=314)	BEK/FOR/GLI (N=687)	BEK/FOR (N=680)
≥300 kom/mm <sup>3</sup> , n (%)	310 (14,5)	333 (15,6)	bd	bd	bd	bd
Inne parametry kliniczne						
Wynik CAT, średnia (SD)	19,7 (6,5)	19,5 (6,5)	bd	bd	20,8 (5,9)	20,8 (5,7)
Wynik BDI, średnia (SD)	bd	bd	6,4 (2,1)	6,4 (2,2)	bd	bd
Wynik SGRQ, średnia (SD)	bd	bd	44,1 (17,0)	43,5 (17,0)	bd	bd
Stosowane wcześniej terapie, N	2144	2136	639	314	687	680
PRN SABA i/lub SAMA, n (%)	1 (<0,1)	1 (<0,01)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MA, n (%)	24 (1,1)	21 (1,0)	16 (2,5)	3 (1,0)	0 (0)	0 (0)
- LAMA, n (%)	23 (1,1)	21 (1,0)	15 (2,3)	3 (1,0)	76 (11)	76 (11)
BA, n (%)	18 (0,8)	12 (0,6)	4 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- LABA, n (%)	15 (0,7)	11 (0,5)	3 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ICS, n (%)	9 (0,4)	7 (0,3)	3 (0,5)	3 (1,0)	0 (0)	0 (0)
MA i BA, n (%)	393 (18,3)	401 (18,8)	155 (24,3)	86 (27,4)	0 (0)	0 (0)
- LAMA i LABA, n (%)	315 (14,7)	305 (14,3)	122 (19,1)	66 (21,0)	95 (14)	107 (16)
ICS i BA, n (%)	681 (31,8)	706 (33,1)	252 (39,4)	107 (34,1)	0 (0)	0 (0)
- ICS i LABA, n (%)	663 (30,9)	672 (31,5)	244 (38,2)	102 (32,5)	506 (74)	487 (72)
ICS i MA, n (%)	27 (1,3)	37 (1,7)	10 (1,6)	7 (2,2)	0 (0)	0 (0)
-ICS i LAMA, n (%)	14 (0,7)	21 (1,0)	8 (1,3)	6 (1,9)	10 (1)	10 (1)
ICS, MA i BA, n (%)	986 (46,0)	949 (44,4)	196 (30,7)	107 (34,1)	0 (0)	0 (0)
-ICS, LAMA i LABA, n (%)	839 (39,1)	833 (39,0)	177 (27,7)	101 (32,2)	0 (0)	0 (0)
Nie stosowano ICS, MA, BA i SAMA lub SABA PRN, n (%)	5 (0,2)	2 (<0,01)	3 (0,5)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)

\*dane wyekstrahowane przez analityków Agencji, ETHOS – publikacja Singh 2022, dane dostępne dla ramion: BGF w dwóch dawkach oraz GFF; KRONOS – publikacja Ferguson 2018; TRILOGY – publikacja Singh 2016, na podstawie przedziału wartości FEV<sub>1</sub> 30%-<50% i <30%.

Skróty: BDI – kwestionariusz oceniający wyjściowy stopień nasilenia duszności (ang. Baseline Dyspnea Index); BEK – beklometazon; BUD – budezonid; CAT – test oceniający przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (ang. COPD Assessment Test); FEV<sub>1</sub> – natężona objętość wydechu w pierwszosekundową (ang. forced expiratory volume in one second); FOR – formoterol; GLI – glikopironium; ICS – kortykosteroidy wziewne; LABA – długo działający agonista receptora β; LAMA – długo działający antagonist receptoru muskarynowego; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease); PRN – w razie potrzeby; SABA – krótko działające β<sub>2</sub>-mimetyki wziewne; SAMA – krótko działające leki przeciwcholinergiczne; SD – odchylenie standardowe; SE – błąd standardowy; SGRQ – kwestionariusz oceniający jakość życia chorych z POChP (ang. St. George's Respiratory Questionnaire); TDI – kwestionariusz oceniający zmianę stopnia nasilenia duszności (ang. Transition Dyspnea Index); TIO – tiotropium

#### 4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Wnioskodawca wskazuje, że zgodnie ze skalą Jadad, w której ocenia się opis procesu randomizacji, metod zaślepienia badania oraz chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania, badania ETHOS, KRONOS i TRILOGY otrzymały maksymalną możliwą do uzyskania liczbę punktów i tym samym charakteryzowały się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad).

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badań włączonych do analizy charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny: „Zaślepienie oceny efektów” oraz „Selektywne raportowanie” w badaniu ETHOS, w zakresie których ryzyko błędu systematycznego jest nieznane. W badaniu ETHOS opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu – zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe. Ponadto podano, że w analizie okresowej niezależny komitet analizował odślepione wyniki skuteczności. Wszystkie badania były finansowane przez firmy farmaceutyczne produkujące leki, w związku z czym ryzyko błędu w domenie „Inne czynniki” jest nieznane w przypadku wszystkich ocenianych badań.

Szczegółową ocenę wiarygodności włączonych badań przeprowadzoną przez Wnioskodawcę przedstawiono w rozdziale 4.2.2. AKL Wnioskodawcy.

W przypadku oceny jakości badań wtórnych użyto skali AMSTAR 2, na podstawie której 3 opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krytycznie niską jakością (Bourdin 2021, Ferguson 2020, Ismaila 2022), 1 opracowanie wtórne – niską (Rogliani 2022), natomiast 1 opracowanie wtórne – umiarkowaną (Lee 2021). Najczęściej występujące wady krytyczne to:

- brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych (we wszystkich metaanalizach),
- brak przedstawienia listy wykluczonych badań i uzasadnienia wykluczenia (we wszystkich metaanalizach),
- brak opisanego źródła finansowania badań włączonych do przeglądu (we wszystkich metaanalizach).

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

#### **Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:**

- „W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie BUD/FOR/GLI (1 inhalator) z BUD, FOR i GLI (dowolne połączenie) oraz BUD, FOR i TIO (dowolne połączenie). Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących BUD/FOR/GLI (1 inhalator) z BEK, FOR i GLI (dowolne połączenie), natomiast zidentyfikowano 2 badania RCT bezpośrednio porównujące BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR (ETHOS i KRONOS) oraz 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR (TRILOGY), umożliwiające porównanie pośrednie BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji).”
- „Trzy opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2, 1 opracowanie wtórne – niską, natomiast 1 opracowanie wtórne – umiarkowaną. Najczęściej występujące wady krytyczne to nieprzedstawienie listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brak przeprowadzenia odpowiedniego badania dotyczącego błędów publikacji. Ponadto, autorzy wszystkich przeglądów nie wyjaśnili kryteriów wyboru typów badań klinicznych oraz nie opisać źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu.”
- „Wnioskowana populacja nie jest w pełni zgodna z populacją chorych włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie, ponieważ w badaniach uwzględniono nie tylko chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ale również z łagodną POChP (3 pacjentów w badaniu ETHOS i 3 pacjentów w badaniu KRONOS) oraz bardzo ciężką POChP (odpowiednio 10,5%, 8,2%, 22,7% oraz 36,3% w badaniu ETHOS, KRONOS, TRILOGY i TRIVERSYTI). Ponadto, pacjenci przed włączeniem do badania byli nieskutecznie leczeni nie tylko połączeniem ICS i LABA lub LABA i LAMA, ale również stosowali wyłącznie monoterapię (ISC, LAMA, LABA), połączenie ICS i LAMA, terapię trójlekową ICS, LAMA i LABA (odpowiednio 39% i 29% pacjentów w badaniu ETHOS i KRONOS), leki krótkodziałające (SAMA, SABA) w monoterapii lub w połączeniu z LAMA i/lub LABA i/lub ICS, regularnie lub jedynie w razie potrzeby, a nawet włączono kilkoro pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej żadnego leczenia (7 pacjentów w badaniu ETHOS i 4 pacjentów w badaniu KRONOS). Pacjenci z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (populacja wnioskowana) stanowili 89,4%, 91,5% i 77,3% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY, natomiast pacjenci nieskutecznie leczeni ICS i LABA lub LAMA i LABA (populacja wnioskowana) stanowili 45,8%, 56,0% i 72,6% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY.”
- „Proces randomizacji w poszczególnych badaniach był skuteczny, jednak obserwowano różnice w charakterystyce populacji chorych między badaniami. Do badania ETHOS i KRONOS włączono chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, podczas gdy do badań TRILOGY i TRIVERSYTI kwalifikowali się wyłącznie pacjenci z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego. Odsetek chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym ( $FEV_1 \geq 50\%$  i  $< 80\%$  wartości należnej) w badaniach ETHOS i KRONOS wynosił odpowiednio 29% i 49% (w tym kilkoro pacjentów z łagodną POChP,  $FEV_1 \geq 80\%$ ), natomiast w badaniach TRILOGY i TRIVERSYTI w ogóle nie włączano pacjentów z łagodną i umiarkowaną POChP. W badaniu KRONOS 45% populacji stanowili Azjaci (w ramach dodatkowych dowodów naukowych analizowano wyniki w subpopulacji chińskiej wg publikacji Wang 2020), podczas gdy w badaniu ETHOS odsetek ten wynosił niespełna 8%. Z kolei w badaniu TRILOGY wszyscy chorzy byli rasy białej, natomiast w badaniu TRIVERSYTI – całość populacji stanowili Azjaci. W badaniu KRONOS ponad 70% pacjentów nie przebyła żadnego zaostrzenia POChP w ciągu 12 mies. przed badaniem przesiewowym, podczas gdy w pozostałych badaniach tego typu zdarzenie stanowiło kryterium włączenia do badania.”



### Komentarz Analityków Agencji:

Zgodnie z danymi odnalezionymi przez analityków Agencji dotyczącymi nasilenia ciężkości POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (populacja wnioskowana) u pacjentów w wymienionych wyżej badaniach, nie zidentyfikowano zakresu danych dla ramienia komparatora BUD/FOR w badaniu ETHOS, jednak w publikacji Rabe 2019 odsetek pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym/ciężkim wyniósł ogółem 89%, co pokrywa się z odsetkiem podanym przez Wnioskodawcę).

Podczas weryfikacji danych przez analityków Agencji, odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych ICS i LABA lub LAMA i LABA w badaniu TRILOGY wynosi 87,4%.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy podkreślić, że wnioskowana populacja jest węższa w porównaniu z populacją chorych włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie (w badaniach włączano dodatkowo chorych z łagodną i bardzo ciężką postacią choroby, a stosowane wcześniej leczenie obejmowało nie tylko ICS i LABA oraz LABA i LAMA). Ze względu na brak innych danych, Wnioskodawca zdecydował o włączeniu badań ETHOS, KRONOS, TRYLOGY do analizy, wskazując, że pacjenci o charakterystyce zgodnej z opisem we wniosku refundacyjnym stanowili większość we wszystkich włączonych badaniach, co nie jest do końca zgodne z dostępnymi danymi - pacjenci nieskutecznie leczeni ICS i LABA lub LAMA i LABA w badaniu ETHOS stanowili niecałe 46%. Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii w docelowej populacji określonej wnioskiem refundacyjnym może być zatem ograniczone.

- W badaniu ETHOS i TRILOGY okres obserwacji wynosił 52 tyg. (dla niektórych punktów końcowych opublikowano również wyniki po odpowiednio 24 i 26 tyg.), natomiast badanie KRONOS i TRIVERSYTI trwało 24 tyg. W badaniu KRONOS dodatkowo rozszerzono okres obserwacji do 52 tyg., ale tylko w populacji azjatyckiej, w związku z czym wyników przedłużonych obserwacji nie uwzględniono w niniejszym przeglądzie.
- Obserwowano różnice w liczebności populacji chorych. W badaniu ETHOS do każdego z ramion stanowiących przedmiot niniejszej analizy włączono ponad 2 tys. chorych, w badaniu KRONOS – 639 i 314 odpowiednio w grupie interwencji i komparatora, w badaniu TRILOGY – 687 i 680. W ramach dodatkowych dowodów naukowych analizowano 144 i 72 chorych w badaniu KRONOS oraz 286 i 290 chorych w badaniu TRIVERSYTI.

### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- We włączonych do przeglądu randomizowanych badaniach klinicznych pacjenci odstawiali leki podtrzymujące stosowane w POChP po pierwszej wizycie przesiewowej (z wyjątkiem glikokortykosteroidów wziewnych, jeśli były stosowane przed badaniem przesiewowym) i otrzymywali zaplanowane leczenie ipratropium oraz doraźne leczenie albuterolem w okresie przesiewowym. W czasie randomizacji przerwano podawanie ipratropium i ICS. Dozwolone było ratunkowe użycie albuterolu (salbutamolu), co mogło mieć wpływ na skuteczność prowadzonego leczenia BUD/FOR/GLI.
- Mając na uwadze zapis z najnowszych wytycznych klinicznych GOLD 2023, według którego w przypadku dalszego zaostrzenia choroby podczas terapii LAMA i LABA, zaleca się rozszerzenie do terapii trójlekowej LABA, LAMA i ICS przy liczbie eozynofili w krwi  $\geq 100$  komórek/ $\mu\text{l}$ , należy zauważyć, że we włączonych do przeglądu randomizowanych badaniach klinicznych liczba eozynofili w krwi nie była kryterium włączenia pacjentów do badań. Określona wyżej liczba eozynofili w krwi u pacjenta związana jest z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania korzystnej odpowiedzi na leczenie ICS, co potencjalnie mogłoby przekładać się również na wyższą skuteczność terapii złożonej BUD/FOR/GLI w badaniach.

#### **4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy**

Wyniki włączonego do AKL badania zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. odds ratio, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. risk difference, RD). W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. hazard ratio, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Zaostrzenia POChP raportowano w postaci rocznej częstości występowania w przeliczeniu na 1 pacjenta (ang. rate ratio, RR). Dla odróżnienia, w niektórych opracowaniach wtórnych przedstawiono ryzyko względne, również oznaczone skrótem RR (ang. relative risk). Do oceny danych

ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. mean difference). Dla wymienionych miar wyznaczono 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval, 95% CI).

W metaanalizach domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. fixed effect model). W przypadku, gdy badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. random effect model). W przypadku, gdy  $I^2 > 75\%$  wyniki analizowano w podgrupach.

W celu pośredniego porównania interwencji i komparatorów wykorzystano metodę Buchera.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu Excel na platformie Microsoft 365. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.1.

#### Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami w analizowanej populacji chorych, a przeprowadzone porównania pośrednie BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI (zwłaszcza ze względu na opisane różnice między badaniami, założenie wspólnego komparatora) oraz wyniki opublikowanych metaanaliz sieciowych (dla BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI oraz BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR+TIO) należy interpretować bardzo ostrożnie.”
- „W niniejszym przeglądzie raportowano wszystkie punkty końcowe, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego. Niestety, różne definicje poszczególnych punktów końcowych lub różny sposób ich raportowania w badaniach sprawił, że wielu porównań nie dało się przeprowadzić, zwłaszcza w analizie skuteczności.”
- „W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie połączenia budezonidu, glikopironium i formoterolu w 1 inhalatorze u chorych z POChP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu.”
- Komentarz analityków Agencji:

Z uwagi na nieodnalezienie badań umożliwiających porównanie stosowania BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach, nie dokonano oceny wpływu formy podania leku w kontekście jakości życia pacjentów (m.in.: komfort stosowania, czasochłonność) oraz nie wykazano przewagi terapii trójskładnikowej BUD/FOR/GLI w jednym inhalatorze nad terapią trójskładnikową w 2 lub 3 inhalatorach.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak przedstawienia badań porównujących interwencję badaną z innym refundowanym produktem trójskładnikowym (ICS/LABA/LAMA) Trelegy Ellipta. Szczegółową dyskusję dot. uwzględnionych komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
- Należy podkreślić, że w ramach oceny skuteczności wnioskowanej terapii nie uwzględniono istotnych klinicznie (zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r.) punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności. Zasadność przedstawienia wyników związanych ze śmiertelnością z włączonych do przeglądu badań jest także poparta najnowszymi wytycznymi klinicznymi GOLD 2023 (jednym celów leczenia farmakologicznego pacjentów z POChP jest zmniejszenie ryzyka śmiertelności) oraz opinią ekspercką (istotne klinicznie punkty końcowe to m.in. dane na temat zgonów w badaniu). Z uwagi na powyższe, analitycy Agencji w rozdziale 4.2.2. w ramach informacji na podstawie innych źródeł, tj. dokumentu EMA Human medicine European public assessment report (EPAR Trixeo Aerosphere), przedstawili dane na temat zgonów w głównych badaniach ETHOS i KRONOS.
- Brak przedstawienia dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej u pacjentów, którzy nie są odpowiednio leczeni LAMA i LABA (w przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykorzystano danych dla ramion badań ETHOS i KRONOS pacjentów przypisanych do terapii za pomocą formoterolu i glikopironium).

W ramach rekomendacji refundacyjnej PBAC 2021 przedstawiono wyniki porównania pośredniego BUD/FOR/GLI vs FF/UMEC/VI (produkt leczniczy Trelegy Ellipta) i BEK/FOR/GLI (również poprzez wspólny komparator LAMA/LABA). Autorzy rekomendacji na podstawie przeprowadzonych porównań wskazują, że wzięte pod uwagę interwencje cechuje podobna skuteczność kliniczna. Zaznaczono, że dla niektórych porównań wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść BUD/FOR/GLI, lecz nie były one istotne klinicznie. W ramach analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic

w ramach wykonanych porównań pośrednich. Dodatkowo, wytyczne GOLD 2023 nie popierają stosowania skojarzenia LABA+ICS w POChP, co prawdopodobnie spowoduje zmianę praktyki klinicznej i rozpoczynanie leczenia za pomocą LABA+LAMA+ICS (skojarzenie to może być podawane w postaci pojedynczego lub wielu inhalatorów) bez zaistnienia wcześniej funkcjonującego warunku braku odpowiedniego leczenia za pomocą LABA+ICS (który to został uwzględniony w ChPL Trixeo). W związku z najnowszymi wytycznymi klinicznymi POChP analiza kliniczna nie powinna opierać się na charakterystyce pacjentów nieodpowiednio leczonych LABA + ICS, jednak z uwagi na opublikowanie wytycznych GOLD 2023 po dacie złożenia wniosku refundacyjnego i dotychczasową praktykę kliniczną uwzględniającą terapię LABA+ICS jako standard leczenia, podejście to uznano za zasadne.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych (ETHOS, KRONOS i TRILOGY). Wyniki badania ETHOS i KRONOS porównujące BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR poddano metaanalizie, a następnie wykorzystano w celu przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera z wynikami badania TRILOGY porównującego BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali leczenie w ramach badania oraz dla których dostępne były dane po randomizacji, przed przerwaniem badania. Liczebność populacji ogółem dla analizowanych ramion wyniosła w badaniach ETHOS, KRONOS, TRYLOGY odpowiednio: 4 268 (mITT), 953 (mITT) i 1 367 pacjentów (ITT).

W ramach analizy skuteczności nie analizowano wyników w subpopulacjach chorych badania KRONOS przedstawionych w publikacjach Ichinose 2019, Ichinose 2019 oraz Wang 2020, ze względu na to, iż dotyczyły w 100% populacji azjatyckiej.

Metaanalizy i porównania pośrednie przeprowadzono w zbliżonych okresach obserwacji w poszczególnych badaniach (ETHOS, KRONOS -24 tyg. i TRILOGY – 26 tyg. lub ETHOS i TRILOGY – 52 tyg.).

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdziałach 5. oraz 6 dla badań pierwotnych oraz w rozdziale 4.1. AKL Wnioskodawcy.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Zaostrzenia POChP

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI pod względem rocznej częstości (średnia liczba na pacjenta na rok) umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP (RR=1,13 [95% CI: 0,93; 1,37], p=ns).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI (HR=1,11 [95% CI: 0,91; 1,37], p=ns).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu 52 tyg. był porównywalny w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (OR=1,07 [95% CI: 0,83; 1,38], p=ns; RD=0,01 [95% CI: -0,05; 0,07], p=ns).

**Tab. 1. Wyniki analizy skuteczności związane z występowaniem umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP – roczna częstość występowania, czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia**

Punkt końcowy	Porównanie	Badania	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Wynik [95%CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI [95% CI]	IS
Roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	2776/2445	RR=0,87 [0,79;0,95]	RR=1,13 [0,93; 1,37]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	RR=0,77 [0,65; 0,92]		

Punkt końcowy	Porównanie	Badania	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Wynik [95%CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI [95% CI]	IS
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	2137/2131	HR=0,89 [0,81; 0,97]	HR=1,11 [0,91; 1,37]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	HR=0,80 [0,67; 0,97]		

Tab. 2. Wyniki analizy skuteczności związane z występowaniem umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP – odsetek pacjentów w 52 tyg. obserwacji

Punkt końcowy	Porównanie	Badania	n/N (%) <sub>i</sub> n/N (%) <sub>k</sub>	OR [95% CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI v BEK/FOR/GLI OR [95% CI] RD [95% CI]	IS
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu 52 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	1026/2137 (48,0) 1085/2131 (50,9)	OR=0,89 [0,79; 1,00] RD=-0,03 [-0,06; 0,00]	OR=1,07 [0,83; 1,38], RD=0,01 [-0,05; 0,07]	OR=NIE RD=NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	213/687 (31,0) 238/680 (35,0)	OR=0,83 [0,67; 1,05] RD=-0,04 [-0,09; 0,01]		

### Wartość FEV<sub>1</sub>

Wzrost (poprawa) względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg. była porównywalna w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI na podstawie badań ETHOS i TRILOGY (MD=-5,00 [95% CI:-41,31; 31,31], p=ns) oraz KRONOS i TRILOGY (MD=-7,00 [95% CI:-42,70; 28,70], p=ns), jak również w 52 tyg. badań ETHOS i TRILOGY (MD=2,00 [95% CI: -37,51; 41,51], p=ns).

Wzrost (poprawa) względem wartości początkowych wartości FEV<sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg. była porównywalna w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (MD=-12,00 [95% CI: -53,07; 29,07], p=ns).

Tab. 3. Wyniki analizy skuteczności związane ze zmianą wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w 24/26 i 52 tyg. oraz po podaniu dawki w 24/26 tyg. obserwacji

Punkt końcowy	Porównanie	Badania	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub> *	MD [95%CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]	IS
Zmiana względem wartości początkowych porannej wartości FEV <sub>1</sub> przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	747/755**	76 [54, 99]	-5,00 [-41,31; 31,31]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	81 [52; 109]		
	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	639/314	74 [52, 96]	-7,00 [-42,70; 28,70]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	81 [52; 109]		
Zmiana względem wartości początkowych porannej wartości FEV <sub>1</sub> przed podaniem dawki w 52 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	747/755**	65 [40, 89]	2,00 [-37,51; 41,51]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	63 [32; 94]		
Zmiana względem początkowych wartości FEV <sub>1</sub> <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg.***	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	639/314	105 [78, 133]	-12,00 [-53,07; 29,07]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	117 [86; 147]		

\*dane dodatkowo przedstawione przez analityków Agencji

\*\*populacja mITT z badania dodatkowego (sub-study), w którym oceniano czynność płuc w podgrupie pacjentów z badania ETHOS

\*\*\*w badaniu TRILOGY: dotyczy wartości FEV<sub>1</sub> 2 godz. po podaniu dawki leku

### Zużycie leków doraźnych

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI pod względem redukcji średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. (MD=-0,18 [95% CI: -0,41; 0,05], p=ns) oraz po 52 tyg. (MD=-0,24 [95% CI: -0,50; 0,02], p=ns).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI pod względem odsetka dni bez użycia leków doraźnych względem wartości początkowych po 52 tyg. (MD= 1,75 [95% CI: -2,25; 5,75], p=ns).

**Tab. 4. Wyniki analizy skuteczności związane ze zmianą zużycia leków doraźnych w 24/26, 52 i po 52 tyg. obserwacji**

Punkt końcowy	Porównanie	Badania	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub> *	MD [95%CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]	IS
Zmiana względem wartości początkowych średniego dobowego zużycia leków doraźnych w ciągu 24/26 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS KRONOS	ETHOS=1425/1426 KRONOS=293/141	-0,37 [-0,53, -0,22]	-0,18 [-0,41; 0,05]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	bd	-0,19 [-0,35; -0,02]		
Zmiana względem wartości początkowych średniego dobowego zużycia leków doraźnych w 52 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	1430/1429	-0,35 [-0,53, -0,17]	-0,24 [-0,50; 0,02]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	bd	-0,11 [-0,30; 0,08]		
Odsetek dni bez użycia leków doraźnych po 52 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	1430/1429	4,34 [2,22, 6,47]	1,75 [-2,25; 5,75]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	bd	2,59 [-0,80; 5,97]		

\*dane dodatkowo przedstawione przez analityków Agencji, populacja pacjentów przyjmujących leczenie ratunkowe (m.in. albuterol)

### Wynik kwestionariusza SGRQ

Redukcja (poprawa) względem wartości początkowych wyniku kwestionariusza SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*), oceniającego jakość życia u chorych z POChP w 52 tyg. była porównywalna w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (MD=0,22 [95% CI: -1,57; 2,01], p=ns).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w odsetku chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku kwestionariusza SGRQ o  $\geq 4$  punkty (istotna klinicznie zmiana) zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg. (odpowiednio: OR=0,81 [95% CI: 0,63; 1,04], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,11; 0,01], p=ns oraz OR=0,90 [95% CI: 0,7; 1,16], p=ns, RD=-0,02 [95% CI: -0,08; 0,04], p=ns).

**Tab. 5. Wyniki analizy skuteczności związane ze zmianą wyniku kwestionariusza SGRQ – względem wartości początkowych w 52 tyg. obserwacji**

Punkt końcowy	Porównanie	Badania	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95%CI]	IS
Zmiana względem wartości początkowych wyniku SGRQ w 52 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	1681/1631	MD=-1,47 [-2,43, -0,51]	MD=0,22 [-1,57; 2,01]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	559/532	MD=-1,69 [-3,20; -0,17]		



**Tab. 6. Wyniki analizy skuteczności związane ze zmianą wyniku kwestionariusza SGRQ – odsetek pacjentów ze spadkiem SGRQ w 24/26 i 52 tyg. obserwacji**

Punkt końcowy	Porównanie	Badania	n/N (%) <sub>i</sub> n/N (%) <sub>k</sub>	OR [95%CI] RD [95%CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI OR [95%CI] RD [95%CI]	IS
Odsetek chorych, u których wystąpił spadek wyniku SGRQ o $\geq$ 4 punkty w 24/26 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	1068/2119 (50,4) 949/2122 (44,7)	OR=1,26 [1,11; 1,42] RD=0,06 [0,03; 0,09]	OR=0,81 [0,63; 1,04] RD=-0,05 [-0,11; 0,01]	OR=NIE RD=NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	321/687 (47) 246/680 (36)	OR=1,52 [1,21; 1,91] RD=0,11 [0,05; 0,16]		
Odsetek pacjentów, u których wystąpił spadek wyniku SGRQ o $\geq$ 4 punkty w 52 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	937/2119 (44,2) 832/2122 (39,2)	OR=1,23 [1,09; 1,39] RD=0,05 [0,02; 0,08]	OR=0,90 [0,7; 1,16] RD=-0,02 [-0,08; 0,04]	OR=NIE RD=NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	297/687 (43) 244/680 (36)	OR=1,36 [1,09; 1,69] RD=0,07 [0,02; 0,13]		

**Wynik kwestionariusza TDI**

Wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI (ang. Transition Dyspnea Index), dotyczącego oceny nasilenia duszności, była porównywalna w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w ciągu 24/26 tyg. (MD=0,08 [95% CI: -0,25; 0,41], p=ns) oraz w 52 tyg. (MD=0,05 [95% CI: -0,30; 0,40], p=ns).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w odsetku chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI o  $\geq$  1 zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg. (odpowiednio: OR=0,88 [95% CI: 0,68; 1,13], p=ns oraz OR=1,07 [95% CI: 0,83; 1,37], p=ns).

**Tab. 7. Wyniki analizy skuteczności związane ze zmianą wyniku kwestionariusza TDI w 24/26 i 52 tyg. obserwacji**

Punkt końcowy	Porównanie	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p	IS
Zmiana wyniku TDI w ciągu 24/26 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS KRONOS	2658/2317	0,29 [0,14, 0,43]	0,08 [-0,25; 0,41]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	0,21 [-0,08; 0,51]		
Zmiana wyniku TDI w 52 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	2658/2317	0,26 [0,11, 0,41]	0,05 [-0,30; 0,40]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	0,21 [-0,10; 0,53]		

**Tab. 8. Wyniki analizy skuteczności związane ze zmianą wyniku kwestionariusza TDI - odsetek pacjentów ze wzrostem TDI w 24/26 i 52 tyg. obserwacji**

Punkt końcowy	Grupa	Liczba badań	OR [95%CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI OR [95%CI], p	IS
Odsetek chorych, u których wystąpił wzrost wyniku TDI o $\geq$ 1 w 24/26 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	1,124 [0,994; 1,271]	0,88 [0,68; 1,13]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	1,28 [1,03; 1,59]		
Odsetek chorych, u których wystąpił wzrost wyniku TDI o $\geq$ 1 w 52 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	1,161 [1,025; 1,314]	1,07 [0,83; 1,37]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	1,09 [0,88; 1,36]		



## Wynik kwestionariusza E-RS

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w redukcji (poprawie) wyniku kwestionariusza E-RS (ang. *EXACT [EXacerbations of Chronic pulmonary disease Tool]-Respiratory Symptoms*), dotyczącego oceny objawów oddechowych, względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI na podstawie badań ETHOS i TRILOGY (MD=-0,02 [95% CI: -0,50; 0,46], p=ns) oraz KRONOS i TRILOGY (MD=0,44 [95% CI: -0,18; 1,06], p=ns), jak również w ciągu 52 tyg. (MD=-0,28 [95% CI: -0,82; 0,26], p=ns).

**Tab. 9. Wyniki analizy skuteczności związane ze zmianą wyniku kwestionariusza E-RS - względem wartości początkowych w 24/26 i 52 tyg. obserwacji**

Punkt końcowy	Porównanie	Liczba badań	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]; p	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI MD [95% CI]; p	IS
Zmiana względem wartości początkowych całkowitego wyniku E-RS w ciągu 24/26 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	2137/2131*	-0,62 [-0,85, -0,39]	-0,02 [-0,50; 0,46]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	-0,60 [-1,02; -0,17]		
	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	638/313	-0,16 [-0,61, 0,28]	0,44 [-0,18; 1,06]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	-0,60 [-1,02; -0,17]		
Zmiana względem wartości początkowych całkowitego wyniku kwestionariusza E-RS w ciągu 52 tyg.	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	2126/2120	-0,63 [-0,89, -0,37]	-0,28 [-0,82; 0,26]	NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	687/680	-0,35 [-0,82; 0,12]		

\*założono pełną populację z powodu braku danych

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Liczebność populacji ogółem dla analizowanych ramion wyniosła w badaniach ETHOS, KRONOS, TRILOGY odpowiednio: 4 280, 953 i 1 367 pacjentów (ITT).

W ramach analizy bezpieczeństwa nie analizowano wyników w subpopulacjach chorych badania KRONOS przedstawionych w publikacjach Ichinose 2019, Ichinose 2019 oraz Wang 2020, ze względu na to, iż dotyczyły w 100% populacji azjatyckiej.

Metaanalizy i porównania pośrednie przeprowadzono w zbliżonych okresach obserwacji w poszczególnych badaniach (ETHOS, KRONOS -24 tyg. i TRILOGY – 26 tyg. lub ETHOS i TRILOGY – 52 tyg.).

#### Zdarzenia niepożądane

Wśród uwzględnionych zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. Adverse Events) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI w częstości występowania jakichkolwiek AEs w czasie leczenia, w tym: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, ang. Treatment Related Adverse Events), poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. Serious Adverse Events), poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz prowadzących do zgonu.

Poszczególne zdarzenia niepożądane, tj. kandydoza jamy ustnej oraz nadciśnienie tętnicze występowały rzadziej w grupie BUD/FOR/GLI w porównaniu do grupy BEK/FOR/GLI, jednak dla parametru odpowiednio RD oraz OR nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej (odpowiednio **OR=0,30 [95% CI: 0,09; 0,97], p<0,05**, RD=-0,02 [95% CI: -0,03; 0,0004], p=ns oraz OR=0,59 [95% CI: 0,28; 1,22], p=ns, **RD=-0,02 [95% CI: -0,04; -0,001], p<0,05**). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, tj. poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) i poważnego zapalenia płuc, potwierdzonych przez niezależny komitet ds. klinicznych punktów końcowych, a także zapalenia płuc, zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, POChP, bólu głowy nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej, wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych ograniczono do tych, w których osiągnięto poziom istotności statystycznej dla miary OR lub RD, wyniki dla pozostałych zdarzeń niepożądanych zawarto w rozdziale 6.1. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa związane z występowaniem AEs

Punkt końcowy	Grupa	Liczba badań	n/N (%)	OR [95%CI] RD [95% CI]	BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI OR [95%CI], p RD [95% CI], p	IS
AEs ogółem <sup>^</sup>	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS KRONOS	1756/2783 (63,1) 1552/2450 (63,3)	1,06 [0,85; 1,32] <sup>#</sup> 0,01 [-0,04; 0,07] <sup>#</sup>	1,15 [0,85; 1,56], 0,03 [-0,04; 0,10]	OR=NIE RD=NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	368/687 (53,6) 379/680 (55,7)	0,92 [0,74; 1,13] -0,02 [-0,07; 0,03]		
TRAEs	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	112/639 (17,5) 48/314 (15,3)	1,18 [0,81; 1,70] 0,02 [-0,03; 0,07]	0,63 [0,30; 1,34], 0,00 [-0,05; 0,05]	OR=NIE RD=NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	26/687 (3,8) 14/680 (2,1)	1,87 [0,97; 3,62] 0,02 [-0,001; 0,04]		
SAEs	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS KRONOS	481/2783 (17,3) 461/2450 (18,8)	0,98 [0,85; 1,13] -0,003 [-0,02; 0,02]	1,18 [0,86; 1,63], 0,03 [-0,02; 0,07]	OR=NIE RD=NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	106/687 (15,4) 123/680 (18,1)	0,83 [0,62; 1,10] -0,03 [-0,07; 0,01]		
SAEs związane z leczeniem	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	KRONOS	7/639 (1,1) 3/314 (1,0)	1,15 [0,29; 4,47] 0,001 [-0,01; 0,01]	0,39 [0,01; 12,64], 0,00 [-0,01; 0,01]	OR=NIE RD=NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	1/687 (0,1) 0/680 (0,0)	2,97 [0,12; 73,13] 0,001 [-0,003; 0,01]		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS KRONOS	149/2783 (5,4) 151/2450 (6,2)	0,89 [0,70; 1,12] -0,002 [-0,02; 0,02] <sup>#</sup>	0,85 [0,50; 1,45], 0,00 [-0,04; 0,03],	OR=NIE RD=NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	35/687 (5,1) 33/680 (4,9)	1,05 [0,65; 1,71] 0,002 [-0,02; 0,03]		
AEs prowadzące do zgonu <sup>^^</sup>	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS KRONOS	26/2783 (0,9) 31/2450 (1,3)	0,75 [0,44; 1,28] -0,003 [-0,01; 0,003]	0,81 [0,33; 1,97], -0,001 [-0,02; 0,02]	OR=NIE RD=NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	15/687 (2,2) 16/680 (2,4)	0,93 [0,45; 1,89] -0,002 [-0,02; 0,01]		
Kandydoza jamy ustnej	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS	65/2144 (3,0) 57/2136 (2,7)	1,14 [0,79; 1,64] 0,004 [-0,01; 0,01]	<b>0,3 [0,09; 0,97],</b> <b>p&lt;0,05</b> -0,02 [-0,03; 0,0004]	OR=TAK RD=NIE
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	15/687 (2,2) 4/680 (0,6)	3,77 [1,25; 11,42] 0,02 [0,004; 0,03]		
Nadciśnienie tętnicze	BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR	ETHOS KRONOS	72/2783 (2,6) 84/2450 (3,4)	0,77 [0,56; 1,06] -0,01 [-0,02; 0,002]	0,59 [0,28; 1,22], <b>-0,02 [-0,04; -0,001], p&lt;0,05</b>	OR=NIE RD=TAK
	BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR	TRILOGY	21/687 (3,1) 16/680 (2,4)	1,31 [0,68; 2,53] 0,01 [-0,01; 0,02]		

<sup>^</sup>w badaniach KRONOS i TRILOGY AEs określano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs);

<sup>^^</sup>w badaniach ETHOS i KRONOS przedstawione wyniki dotyczą zgonu z dowolnej przyczyny w okresie leczenia [uwagi od analityków Agencji]

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa opracowań wtórnych włączonych do przeglądu

We wszystkich włączonych opracowaniach wtórnych (Bourdin 2021, Ferguson 2020, Ismaila 2022, Lee 2021, Rogliani 2022) wykazano porównywalną skuteczność BUD/FOR/GLI w dawce 320/9,6/18 µg oraz innych trójlekowych terapii złożonych i skojarzonych (zarówno w jednym jak i osobnych inhalatorach) składających się z ICS, LABA i LAMA (w tym BEK/FOR/GLI oraz BUD/FOR+TIO) w redukcji częstości zaostrzeń POChP oraz poprawie funkcjonowania płuc, objawów i jakości życia. Profil bezpieczeństwa również był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach, bez istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, zapalenia płuc i zgonów. Szczegółowe wyniki opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1. AKL Wnioskodawcy.

**Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie dodatkowych dowodów naukowych – badanie KRONOS i TRIVERSYTI porównanie pośrednie BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI**

Mając na uwadze ograniczenia analizy głównej, takie jak przeprowadzenie porównania pośredniego przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR, jako wspólnego komparatora, heterogeniczność populacji pod względem rasy, różne okresy obserwacji, Wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu dodatkowego porównania pośredniego BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI przez taki sam wspólny komparator BUD/FOR DPI w subpopulacji chińskiej w okresie 24 tyg. – porównanie to nie kwalifikowało się do analizy głównej ze względu na 100% populacji azjatyckiej.

KRONOS i TRIVERSYTI to prospektywne, międzynarodowe, wielośrodkowe randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, jedynie w badaniu KRONOS w ramieniu BUD/FOR DPI badanie miało charakter otwarty.

W badaniu KRONOS chorych randomizowano do grup BUD/FOR/GLI (320/14,4/10 µg/2x dziennie), GLI/FOR (14,4/10 µg/2x dziennie), BUD/FOR MDI (320/10 µg/2x dziennie) oraz BUD/FOR DPI (400/12 µg/2x dziennie), przy czym w ramach dodatkowych dowodów naukowych analizowano jedynie ramiona umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. BUD/FOR/GLI (320/14,4/10 µg/2x dziennie) oraz BUD/FOR DPI (400/12 µg/2x dziennie). W badaniu TRIVERSYTI porównywano 2 grupy, tj. BEK/FOR/GLI (100/10/6 µg/2x dziennie) oraz BUD/FOR DPI (160/4,5 µg/4x dziennie). W badaniach dopuszczone było stosowanie leków doraźnych (salbutamol).

Do badania KRONOS i TRIVERSYTI włączono łącznie odpowiednio 432 chorych (w tym 144 w grupie BUD/FOR/GLI i 72 w grupie BUD/FOR DPI) oraz 578 chorych (288 w grupie BEK/FOR/GLI i 290 w grupie BUD/FOR DPI).

Należy podkreślić, że w przypadku charakterystyki włączanych pacjentów, populacja z badania KRONOS to dorośli chorzy z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, natomiast w przypadku badania TRIVERSYTI to dorośli chorzy z POChP o nasileniu ciężkim do bardzo ciężkiego.

Okres obserwacji w badaniach KRONOS i TRIVERSYTI wynosił 24 tyg.

W niniejszej AWA zdecydowano się na przedstawienie podsumowania wyników z porównania pośredniego BUD/FOR/GLI vs BEK/FOR/GLI na podstawie badania KRONOS i TRIVERSYTI.

Badanie wykazało (w populacji chińskiej):

- Porównywalną (brak różnic istotnych statystycznie) roczną częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (RR=1,02 [95% CI: 0,56; 1,87], p=ns).
- Porównywalny (brak różnic istotnych statystycznie) wzrost (poprawę) porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w ciągu 24 tyg. względem wartości początkowych w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (MD=5,00 [95% CI: -42,64; 52,64], p=ns). W badaniu KRONOS: dotyczy wartości „trough” FEV<sub>1</sub>, tj. mierzonej bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku (przy najniższym stężeniu leku).
- Porównywalny (brak różnic istotnych statystycznie) wzrost (poprawę) wartości FEV<sub>1</sub> <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24 tyg. (12-24 tyg. w badaniu KRONOS) względem wartości początkowych w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI (MD=-16,00 [95% CI: -74,96; 42,96], p=ns). W badaniu TRIVERSYTI: dotyczy wartości FEV<sub>1</sub> 2 godz. po podaniu dawki.
- Porównywalną (brak różnic istotnych statystycznie) redukcję średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg. w grupach BUD/FOR/GLI w porównaniu do grupy BEK/FOR/GLI (MD=-0,34 [95% CI: -1,04; 0,36], p=ns).
- Porównywalną (brak różnic istotnych statystycznie) redukcję (poprawę) wyniku kwestionariusza SGRQ, oceniającego jakość życia chorych z POChP, względem wartości początkowych w ciągu 24 tyg. (12-24 tyg. w badaniu KRONOS) w grupach BEK/FOR/GLI oraz BUD/FOR/GLI (MD=0,15 [95% CI: -3,46; 3,76], p=ns).

**Dodatkowe informacje dotyczące zgonów w badaniach ETHOS i KRONOS na podstawie dokumentu EMA *Human medicine European public assessment report (EPAR Trixeo Aerosphere)*:****ETHOS**

W badaniu ogółem odnotowano 151 zgonów (1,8%), z czego 1,3% wystąpiło podczas leczenia, a 0,5% po leczeniu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia zakończonych zgonem wyniosła

(0,9%) w grupie BUD/FOR/GLI 320/14,4/9,6 µg, oraz 1,4% w grupie BUD/FOR. Według oceny badacza większość zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia, które zakończyły się zgonem, uznano za niezwiązane z lekiem (ogółem 109 ze 115 zdarzeń niepożądanych [94,8%]). AE w trakcie leczenia, które zakończyły się zgonem, były najczęściej związane z przyczynami sercowo-naczyniowymi (0,6%) i oddechowymi (0,3%). Częstość występowania AE w trakcie leczenia, które zakończyły się zgonem, była na ogół podobna we wszystkich leczonych grupach.

- Jednym z drugorzędowych punktów końcowych w badaniu była ocena wpływu BUD/FOR/GLI MDI w stosunku do BUD/FOR na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny:

Zgodnie z protokołem i po świadomej zgodzie w badaniu ETHOS, należało określić stan czynności życiowych u wszystkich randomizowanych pacjentów po 52 tygodniach od randomizacji, nawet jeśli pacjent przerwał udział w badaniu przed wizytą w 52. tygodniu. Uznano, że stan życiowy osobnika był znany w 52. tygodniu, jeśli określono datę śmierci lub wiadomo było, że żył w 351. dniu lub później.

Brak było istotnych statystycznie różnic między grupami BUD/FOR/GLI (wysoka dawka) vs BUD/FOR w czasie do wystąpienia zgonu (wszystkie przyczyny): HR= 0,782 (95% CI: 0,472, 1,296, p=0,3401).

## KRONOS

Podczas badania zgłoszono 12 zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem w trakcie leczenia: 6 (0,9%) w grupie BUD/FOR/GLI i 2 (0,6%) w grupie BUD/FOR. Dziesięć z 12 AE w leczonych grupach, które zakończyły się zgonem, zostało uznane przez badacza za niezwiązane z lekiem. Potwierdzono trzy zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym 2 osoby w grupie leczonej BUD/FOR/GLI (ostry zawał serca i zawał mózgu). Cztery zgony z powodu raka: 2 pacjentów w grupie leczonej BUD/FOR/GLI (ostra białaczka szpikowa i drobnokomórkowy rak płuca) oraz 2 pacjentów w grupie leczonej BUD/FOR (rak mózgu, rak płaskonabłonkowy). Dwa dodatkowe zgony (grupa leczona BUD/FOR/GLI) zostały przypisane paleniu papierosów i posocznicy.

## Podsumowanie EMA na temat zgonów z obu badań

Przedstawiony schemat zgonów w badaniach ETHOS i KRONOS odzwierciedla stan zdrowia badanej populacji. Odsetek zgonów zgłoszonych w badaniu w populacji ogólnej ETHOS był wyższy w porównaniu z odsetkiem z badania KRONOS, odpowiednio 1,3% i 0,6%. Odsetek pacjentów, którzy zmarli i byli leczeni BUD/FOR/GLI 360 320/14,4/9,6 µg był taki sam w obu badaniach (0,9%). Nie było widocznego wzorca w typie lub częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupach leczonych lub w badaniach, które sugerowałyby wpływ którejkolwiek z badanych terapii (poza badaniem ETHOS, w którym zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych zgłaszano z większą częstością w grupie GLI/FOR w porównaniu z pozostałymi grupami leczenia). Różnice w częstości występowania zgonów między badaniami są najprawdopodobniej spowodowane dłuższym czasem trwania badania i zwiększoną ciężkością POChP u pacjentów włączonych do badania ETHOS.

## **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Trixeo Aerosphere):**

### Występowanie zapalenia płuc

W ChPL Trixeo Aerosphere wskazano, że badanie KRONOS było 24-tygodniowym badaniem, w którym łącznie uczestniczyło 1 896 pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (średnia wartość FEV<sub>1</sub> po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na wizycie przesiewowej wyniosła 50% wartości należnej, odchylenie standardowe [SD] 14%). Częstość występowania potwierdzonych zdarzeń zapalenia płuc zgłaszanych do 24. tygodnia wyniosła 1,9% (12 pacjentów) w grupie stosującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere (n=639), 1,6% (10 pacjentów) w grupie stosującej formoterolu fumaran dwuwodny/glikopirionium (FOR/GLI) MDI w dawce 5/7,2 mikrogramów (n=625), 1,9% (6 pacjentów) w grupie stosującej formoterolu fumaran dwuwodny/budezonid (FOR/BUD) MDI w dawce 5/160 mikrogramów (n=314) i 1,3% (4 pacjentów) w grupie otwartego leczenia formoterolu fumaranem dwuwodnym/budezonidem w Turbuhalerze (FOR/BUD) TBH w dawce 6/200 mikrogramów (n=318). W badaniu KRONOS nie odnotowano zakończonych zgonem przypadków zapalenia płuc po zastosowaniu produktu Trixeo Aerosphere.

Badanie ETHOS było 52-tygodniowym badaniem, w którym łącznie uczestniczyło 8 529 pacjentów (w populacji do oceny bezpieczeństwa) z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego oraz z umiarkowanymi lub ciężkimi zaostrzeniami w wywiadzie, występującymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy (średnia wartość FEV<sub>1</sub> po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na wizycie przesiewowej wyniosła 43% wartości należnej, SD 10%). Częstość występowania potwierdzonego zapalenia płuc wyniosła 4,2% (90 pacjentów) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere (n=2144), 3,5% (75 pacjentów) w grupie otrzymującej formoterolu fumaran dwuwodny/glikopirionium/budezonid (FOR/GLI/BUD) MDI w dawce 5/7,2/80 mikrogramów (n=2124), 2,3% (48 pacjentów) w grupie otrzymującej FOR/GLI MDI w dawce 5/7,2 mikrogramów (n=2125) oraz 4,5%



(96 pacjentów) w grupie otrzymującej FOR/BUD MDI w dawce 5/160 mikrogramów (n=2136). W badaniu ETHOS w fazie leczenia odnotowano pięć zakończonych zgonem przypadków zapalenia płuc (dwa w grupie otrzymującej FOR/GLI/BUD MDI 5/7,2/80, trzy w grupie otrzymującej FOR/GLI MDI i żadnego w grupie otrzymującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere).

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

##### **Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Trixeo Aerosphere):**

##### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

###### Nie stosować do łagodzenia objawów ostrych

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli, tj. jako lek doraźny.

###### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podanie formoterolu/glikopironium/budezonidu może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, z wystąpieniem świszczącego oddechu i duszności bezpośrednio po podaniu dawki leku i stan ten może zagrażać życiu. Jeżeli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, leczenie tym produktem leczniczym należy natychmiast przerwać. Należy ocenić stan pacjenta i w razie konieczności wdrożyć alternatywne leczenie.

###### Pogorszenie choroby

Zaleca się, aby nie przerywać nagle leczenia tym produktem leczniczym. Jeśli pacjent uzna leczenie za nieskuteczne, powinien kontynuować leczenie, jednak konieczne jest zgłoszenie się do lekarza. Zwiększenie stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie choroby podstawowej i uzasadnia ponowną ocenę leczenia. Nagłe i postępujące nasilenie objawów POChP stanowi potencjalne zagrożenie życia, a pacjenta należy pilnie poddać ocenie medycznej.

###### Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Po podaniu antagonistów receptora muskarynowego i leków sympatykomimetycznych, w tym glikopironium i formoterolu, można zaobserwować wpływ na układ sercowo-naczyniowy, taki jak zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardię. Ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z klinicznie istotną, niekontrolowaną i ciężką chorobą układu krążenia, taką jak niestabilna choroba niedokrwienna serca, ostry zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca i ciężka niewydolność serca. Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), które jest wrodzone lub wywołane stosowaniem produktów leczniczych.

###### Ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidów

Po zastosowaniu każdego kortykosteroidu wziewnego mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek leku. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne w przypadku leczenia wziewnego niż po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra. Możliwy wpływ na gęstość kości należy wziąć pod uwagę szczególnie u pacjentów leczonych dużymi dawkami przez dłuższy czas, u których współistnieją czynniki ryzyka osteoporozy.

###### Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

###### Zmiana z leczenia doustnego

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów zmieniających leczenie ze steroidów doustnych, ponieważ przez dłuższy czas mogą być narażeni na ryzyko zaburzeń czynności nadnerczy. Na to ryzyko mogą być narażeni pacjenci, którzy byli leczeni dużą dawką kortykosteroidów steroidów lub otrzymywali najwyższą zalecaną dawkę kortykosteroidów wziewnych przez dłuższy czas. U tych pacjentów mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe

objawy niewydolności kory nadnerczy po narażeniu na silny stres. Należy rozważyć dodatkową osłonę kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym w okresie stresu lub planowego zabiegu chirurgicznego.

#### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach. Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

#### Hipokaliemia

Leczenie agonistami receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię, która może powodować działania niepożądane na układ sercowo-naczyniowy. Zaleca się szczególną ostrożność w ciężkiej postaci POChP, ponieważ to działanie może być nasilone przez niedotlenienie narządów i tkanek. Hipokaliemię może również nasilać jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi, które mogą ją wywoływać, takimi jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne.

#### Hiperglikemia

Wziewne stosowanie dużych dawek agonistów receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu. Z tego względu należy kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas leczenia, zgodnie z ustalonymi wytycznymi postępowania u pacjentów z cukrzycą.

#### Choroby współistniejące

Ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z tyreotoksykozą.

#### Działanie przeciwcholinergiczne

Z powodu działania przeciwcholinergicznego, należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z objawowym rozrostem gruczołu krokowego, zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności przerwania stosowania tego produktu leczniczego i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregoś z tych objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwcholinergicznym.

#### Zaburzenia czynności nerek

Glikopironium jest wydalane głównie przez nerki, dlatego pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min.), w tym pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagają dializy, powinni być leczeni tym produktem leczniczym tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ten produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Pacjentów tych należy monitorować w kierunku możliwych działań niepożądanych.

#### Inne

Stosowanie tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

Podawanie tego produktu leczniczego kobietom w ciąży należy rozważać wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewana korzyść dla matki uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

Podawanie tego produktu leczniczego kobietom karmiącym piersią należy rozważyć tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki są większe niż potencjalne ryzyko dla dziecka.

Jest mało prawdopodobne, aby ten produkt leczniczy podawany w zalecanej dawce wpływał na płodność u ludzi.

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa charakteryzuje się efektem klasy kortykosteroidów, leków przeciwcholinergicznymi i  $\beta_2$ -mimetyków, związanym z poszczególnymi składnikami skojarzenia. Najczęstszymi działaniami



niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy były: zapalenie płuc (4,6%), ból głowy (2,7%) i zakażenie układu moczowego (2,7%).

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL i EMA**

W ramach wyszukiwania informacja dot. bezpieczeństwa leku Trixeo Aerosphere przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, w tym *EMA European Database of ADR*, nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

### **ADRReports**

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Trixeo Aerosphere odnalezione w europejskiej bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2022) prowadzonej przez EMA.

Z danych na dzień 07.12.2022<sup>4</sup> r. u chorych leczonych lekiem Trixeo Aerosphere (data odcięcia danych: 03.12.2022 r.) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami oddechowymi, klatki piersiowej i śródpiersia – 47 przypadków oraz ogólnymi zaburzeniami i reakcjami w miejscu podania – 29 przypadków.

**Tabela 13. Działania niepożądane u osób stosujących Trixeo Aerosphere na podstawie danych EudraVigilance**

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:			Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	nieprzypisane do żadnej z grup	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0	0	0	0
Zaburzenia serca	3	2	0	5
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0	0	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	1	0	0	1
Zaburzenia oka	3	1	0	4
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10	1	0	11
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	24	5	0	29
Zaburzenia wątroby	0	0	0	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0	0	0	0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4	2	0	6
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	13	4	0	17
Nieprawidłowe wyniki badań	14	1	0	15
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0	0	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1	2	0	3
Choroby nowotworowe	0	0	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	13	1	0	14
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0	0	0	0
Problemy związane z produktem	11	4	0	15
Zaburzenia psychiczne	5	0	0	5
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2	0	0	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	0	0	0
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	35	12	0	47

<sup>4</sup> <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 07.12.2022 r.]

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby:			Łącznie
	wykonujące zawody medyczne	niewykonujące zawodów medycznych	nieprzypisane do żadnej z grup	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8	1	0	9
Okoliczności społeczne	0	0	0	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	2	0	0	2
Zaburzenia naczyniowe	2	0	0	2
Łącznie	84	18	0	102

### VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase<sup>5</sup>, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Z danych na dzień 07.12.2022 r. całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Trixeo Aerosphere od czasu wprowadzenia leku na rynek to 1 788.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami (w tym głównie: nieprawidłowa technika w procesie użytkowania urządzenia – 379; problem z użytkowaniem urządzenia – 316; kwestia pominięcia dawki produktu – 264), zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia (w tym głównie: duszność – 535; kaszel – 147; przewlekła obturacyjna choroba płuc – 101), problemy związane z produktem (w tym głównie: awaria urządzenia – 365; problem z systemem dostarczania urządzenia – 363), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym śmierć – 165; nieskuteczność leku – 139).

## 4.3. Komentarz Agencji

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

Ze względu na brak odnalezionych badań o najwyższym stopniu wiarygodności oraz badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania BUD/FOR/GLI względem dowolnego połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium (BUD, FOR i GLI), budezonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO) oraz beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BEK, FOR i GLI) w ocenianym wskazaniu, do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR (ETHOS - 7 publikacji pełnotekstowych i KRONOS – 7 publikacji pełnotekstowych) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR (TRILOGY - 1 publikacja pełnotekstowa) umożliwiające porównanie pośrednie BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji). Badania te zostały ocenione jako badania wysokiej jakości (5 punktów w skali Jadad) oraz charakteryzowała się niskim ryzykiem błędów systematycznego w większości domen zgodnie z oceną Cochrane.

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie zidentyfikował badań skuteczności praktycznej (skutek niedawnej rejestracji leku). W celu wsparcia wniosków z analizy głównej, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne TRIVERSYTI (1 publikacja pełnotekstowa) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BUD/FOR, które wyłączone z analizy głównej ze względu na 100% populacji azjatyckiej, a które włączono do dodatkowych dowodów naukowych ze względu na możliwość porównania pośredniego poprzez ten sam wspólny komparator BUD/FOR DPI, który również występuje w badaniu KRONOS i dla którego również opublikowano wyniki dla subpopulacji chińskiej.

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

<sup>5</sup> <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 07.12.2022 r.]

wtórnych użyto skali AMSTAR 2, na podstawie której 3 opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krytycznie niską jakością (Bourdin 2021, Ferguson 2020, Ismaila 2022), 1 opracowanie wtórne – niską (Rogliani 2022), natomiast 1 opracowanie wtórne – umiarkowaną (Lee 2021).

Wyniki włączonych do analizy klinicznej badań wtórnych były ogółem spójne z wynikami przedstawionymi w AKL Wnioskodawcy. W wyniku przeprowadzenia porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI pod względem skuteczności klinicznej:

- czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP (HR=1,11 [95% CI: 0,91; 1,37], p=ns),
- rocznej częstości (średnia liczba na pacjenta na rok) umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP (RR=1,13 [95% CI: 0,93; 1,37], p=ns),
- odsetka pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu 52 tyg. (OR=1,07 [95% CI: 0,83; 1,38], p=ns; RD=0,01 [95% CI: -0,05; 0,07], p=ns),
- wzrostu (poprawy) względem wartości początkowych porannej wartości FEV1 (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg. (ETHOS vs TRILOGY: MD=-5,00 [95% CI: -41,31; 31,31], p=ns; KRONOS vs TRILOGY: MD=-7,00 [95% CI: -42,70; 28,70], p=ns), jak również w 52 tyg. badań ETHOS i TRILOGY (MD=2,00 [95% CI: -37,51; 41,51], p=ns),
- wzrostu (poprawy) względem wartości początkowych wartości FEV1 (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg. (MD=-12,00 [95% CI: -53,07; 29,07], p=ns),
- redukcji średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. (MD=-0,18 [95% CI: -0,41; 0,05], p=ns) oraz po 52 tyg. (MD= -0,24 [95% CI: -0,50; 0,02], p=ns),
- odsetka dni bez użycia leków doraźnych względem wartości początkowych po 52 tyg. (MD= 1,75 [95% CI: -2,25; 5,75], p=ns),
- redukcji (poprawy) względem wartości początkowych wyniku kwestionariusza SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), oceniającego jakość życia u chorych z POChP w 52 tyg. (MD=0,22 [95% CI: -1,57; 2,01], p=ns),
- odsetka chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku kwestionariusza SGRQ o  $\geq 4$  punkty (istotna klinicznie zmiana) zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg. (odpowiednio: OR=0,81 [95% CI: 0,63; 1,04], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,11; 0,01], p=ns; OR=0,90 [95% CI: 0,7; 1,16], p=ns, RD=-0,02 [95% CI: -0,08; 0,04], p=ns),
- wzrostu (poprawy) wyniku kwestionariusza TDI (ang. Transition Dyspnea Index), dotyczącego oceny nasilenia duszności w ciągu 24/26 tyg. (MD=0,08 [95% CI: -0,25; 0,41], p=ns) oraz w 52 tyg. (MD=0,05 [95% CI: -0,30; 0,40], p=ns),
- odsetka chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI o  $\geq 1$  zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg. (odpowiednio: OR=0,88 [95% CI: 0,68; 1,13], p=ns oraz OR=1,07 [95% CI: 0,83; 1,37], p=ns),
- redukcji (poprawy) wyniku kwestionariusza E-RS (ang. EXACT [EXAcerbations of Chronic pulmonary disease Tool]-Respiratory Symptoms), dotyczącego oceny objawów oddechowych, względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. (ETHOS vs TRILOGY: MD=-0,02 [95% CI: -0,50; 0,46], p=ns; KRONOS vs TRILOGY: MD=0,44 [95% CI: -0,18; 1,06], p=ns), jak również w ciągu 52 tyg. (MD=-0,28 [95% CI: -0,82; 0,26], p=ns).

Wśród uwzględnionych zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. Adverse Events) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI w częstości występowania jakichkolwiek AEs w czasie leczenia, w tym: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, ang. Treatment Related Adverse Events), poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. Serious Adverse Events), poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz prowadzących do zgonu.

Poszczególne zdarzenia niepożądane, tj. kandydoza jamy ustnej oraz nadciśnienie tętnicze występowały rzadziej w grupie BUD/FOR/GLI w porównaniu do grupy BEK/FOR/GLI, jednak dla parametru odpowiednio RD oraz OR nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej (odpowiednio **OR=0,30 [95% CI: 0,09; 0,97], p<0,05**, RD=-0,02 [95% CI: -0,03; 0,0004], p=ns oraz OR=0,59 [95% CI: 0,28; 1,22], p=ns, **RD=-0,02 [95% CI: -0,04; -0,001], p<0,05**). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, tj. poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) i poważnego zapalenia płuc, potwierdzonych przez niezależny komitet ds. klinicznych punktów końcowych, a także zapalenia płuc, zapalenia

błony śluzowej nosa i gardła, POChP, bólu głowy nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI.

Analizując wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badań, za pomocą których przeprowadzono porównanie pośrednie należy wskazać, że:

W AKL Wnioskodawca zawarł informację, że pacjenci z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego stanowili 89,4%, 91,5% i 77,3% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY, co jest w większości zgodne z danymi odnalezionymi przez analityków Agencji dotyczącymi nasilenia ciężkości POChP u pacjentów w wymienionych wyżej badaniach (dane zamieszczono w tabeli, nie zidentyfikowano zakresu danych dla ramienia komparatora BUD/FOR w badaniu ETHOS, jednak w publikacji Rabe 2019 odsetek pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym/ ciężkim wyniósł ogółem 89%, co pokrywa się z odsetkiem podanym przez Wnioskodawcę).

W AKL Wnioskodawca zawarł informację, że pacjenci nieskutecznie leczeni ICS i LABA lub LAMA i LABA stanowili 45,8%, 56,0% i 72,6% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY. Podczas weryfikacji danych przez analityków Agencji, odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych ICS i LABA lub LAMA i LABA w badaniu TRILOGY wynosi 87,4%, w przypadku pozostałych odsetków z badania ETHOS i KRONOS Wnioskodawca przeprowadził prawidłowe oszacowania.

Biorąc pod uwagę powyższe, głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest to, że wnioskowana populacja nie jest w pełni zgodna z populacją chorych włączonych do badań klinicznych - wnioskowana populacja jest węższa w porównaniu z populacją chorych uwzględnionych w niniejszej analizie. Należy podkreślić, że w badaniach włączano dodatkowo chorych z łagodną i bardzo ciężką postacią choroby, a stosowane wcześniej leczenie obejmowało nie tylko ICS i LABA oraz LABA i LAMA, pacjenci stosowali także terapię trójlekową ICS, LAMA i LABA (odpowiednio 39% i 29% pacjentów w badaniu ETHOS i KRONOS). Wnioskodawca zdecydował o włączeniu badań ETHOS, KRONOS, TRILOGY do analizy, wskazując, że pacjenci o charakterystyce zgodnej z opisem we wniosku refundacyjnym stanowili większość we wszystkich włączonych badaniach, co nie jest do końca zgodne z dostępnymi danymi - pacjenci nieskutecznie leczeni ICS i LABA lub LAMA i LABA w badaniu ETHOS stanowili niecałe 46%. Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii w docelowej populacji określonej wnioskiem refundacyjnym może być zatem ograniczone.

Mając na uwadze zapis z najnowszych wytycznych klinicznych GOLD 2023, według którego w przypadku dalszego zaostrzenia choroby podczas terapii LAMA i LABA, zaleca się rozszerzenie do terapii trójlekowej LABA, LAMA i ICS przy liczbie eozynofilii we krwi  $\geq 100$  komórek/ $\mu$ l, należy zauważyć, że we włączonych do przeglądu randomizowanych badaniach klinicznych liczba eozynofilii we krwi nie była kryterium włączenia pacjentów do badań. Określona wyżej liczba eozynofilii we krwi u pacjenta związana jest z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania korzystnej odpowiedzi na leczenie ICS, co mogłoby przekładać się również na wyższą skuteczność terapii złożonej BUD/FOR/GLI w badaniach.

Z uwagi na nieodnalezienie badań umożliwiających porównanie stosowania BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach, nie dokonano oceny wpływu formy podania leku w kontekście jakości życia pacjentów (m.in.: komfort stosowania, czasochłonność) oraz nie wykazano przewagi terapii trójskładnikowej BUD/FOR/GLI w jednym inhalatorze nad terapią trójskładnikową w 2 lub 3 inhalatorach.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia budezonid/formoterol/glikopironium w 1 inhalatorze (BUD/FOR/GLI, Trixeo Aerosphere) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub skojarzeniem LABA i LAMA.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA).

##### Porównywane interwencje

Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) porównano ze stosowaniem dowolnego połączenia:

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

##### Perspektywa

Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 rok.

##### Model

Wnioskodawca przedstawił prosty model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel, w którym analizowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Charakterystyka pacjentów

Populację docelową, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, stanowią osoby dorosłe z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub skojarzeniem LABA i LAMA.

##### Skuteczność kliniczna

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazującej na porównywalną skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa terapii składającej się z BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI w analizie ekonomicznej nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii.

Wnioskodawca wskazuje, że na podstawie metaanaliz sieciowych, BUD/FOR/GLI charakteryzuje się porównywalną częstością występowania zaostrzeń POChP łącznie, ciężkich zaostrzeń POChP, zgonów z jakiegokolwiek powodu, zgonów związanych z POChP, zapalenia płuc oraz dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych z BUD/FOR+TIO.



Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie stosowania BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty nabycia leku Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI);
- koszty nabycia przyjętych refundowanych komparatorów.

W analizie pominięto koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych z uwagi, iż stanowią one koszty nieróżnicujące.

Przyjęto założenie, iż pacjenci przyjmują 100% dawki przewidywanej w leczeniu oraz założenie o braku możliwości zmiany lub przerwania leczenia. Dawkowanie leków przyjęto na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. Jedynie w przypadku budezonidu oraz wybranych preparatów flutykazonu, gdzie w ChPL podano zakres możliwego dawkowania, dawkę przyjęto na podstawie DDD wg WHO.

Charakterystykę cenową produktu leczniczego Trixeo Aerosphere przedstawiono w tabeli poniżej. Przyjęto, że produkt Trixeo Aerosphere będzie wydawany pacjentom z [redacted] i będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 199.4 „Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi”.

W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie leku Trixeo Aerosphere również na liście leków wydawanych bezpłatnie seniorom (katalog D, 75+) oraz ciężarnym (katalog E).

**Tabela 14. Koszty wnioskowanego produktu leczniczego [PLN]**

Lek	CZN	UCZ	CHB	CD	WLF	WDŚ	Koszt NFZ
Trixeo Aerosphere, 1 inhalator, 120 dawek	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Koszt komparatorów oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. jako średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie styczeń-czerwiec 2022 raportowanych przez DGL. W analizie wrażliwości koszty komparatorów oszacowano na podstawie wyłącznie komunikatu DGL. Pominięto koszty preparatów, których wskazania refundacyjne nie obejmowały POChP oraz preparatów w postaci płynnej do nebulizacji.

Dane kosztowe dotyczące dziennej terapii Trixeo Aerosphere oraz poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład komparatorów uwzględnionych w modelu Wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Koszt Trixeo Aerosphere oraz poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład komparatorów – dzienny koszt terapii [PLN]**

Lek	p. NFZ – Obwieszczenie MZ	p. NFZ - DGL	p. Wspólna
Trixeo Aerosphere	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BUD	1,08	1,14	1,42
FOR	1,64	1,68	1,76
GLI	2,19	3,09	3,13
TIO	2,60	3,07	3,57
BUD/FOR	3,36	3,45	4,09
BEK/FOR	3,36	3,48	4,02
BEK/FOR/GLI	4,73	5,58	6,75
ICS	1,14	1,18	1,40
LABA	1,67	1,71	1,81
LAMA	2,54	3,08	3,53
ICS/LABA	3,21	3,28	3,67
LABA/LAMA	4,05	4,74	5,83
ICS/LABA/LAMA	4,73	5,58	6,75

BEK – beklometazon; BUD – budezonid; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; ICS – kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora  $\beta$ ; LAMA - długo działający antagonistą receptora muskarynowego; TIO – tiotropium.

## Użyteczności stanów zdrowia

Wyniki zdrowotne w postaci wartości użyteczności określono w celu oszacowania urzędowej ceny zbytu (UCZ) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

W celu odszukania wartości użyteczności Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (poprzez Pubmed), Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination.

W wyniku przeglądu odnaleziono publikację Boros 2012 dot. oceny stanu zdrowia i jakości życia pacjentów z POChP w Polsce z wykorzystaniem kwestionariusza EuroQoL-5D.

Wartość użyteczności dla populacji ogólnej chorych w badaniu Wnioskodawca oszacował przypisując poszczególnym wzorom odpowiedzi z badania Boros 2012 wartości użyteczności na podstawie publikacji Golicki 2010, ostatecznie uzyskując wartość użyteczności na poziomie 0,828.

## Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy wynoszący 1 rok nie dyskontowano kosztów.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 16. Wyniki analizy Wnioskodawcy - porównanie Trixeo Aerosphere vs BUD,FOR,GLI

Lek	p. NFZ [PLN]		p. Wspólna [PLN]	
	Koszty	Δ koszty	Koszty	Δ koszty
Trixeo Aerosphere		-		-
BUD/FOR+GLI	2 024		2 633	
BUD+FOR+GLI	1 791		2 302	
BEK/FOR/GLI	1 726		2 465	
BEK/FOR+GLI	2 023		2 607	
BUD/FOR+TIO	2 174		2 796	
BUD+FOR+TIO	1 942		2 465	
ICS/LABA/LAMA	1 726		2 465	
ICS/LABA+LAMA	2 097		2 628	
LABA/LAMA+ISC	1 894		2 640	
ICS+LABA+LAMA	1 953		2 462	
ICS, LABA i LAMA*	1 985		2 584	

### Analiza ilorazu kosztu i efektu

W ramach analizy wyników zdrowotnych i kosztów w opinii Agencji nieprawidłowo określono współczynniki wyników zdrowotnych i kosztów. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost-utility ratio, CUR), (...) stanowi iloraz kosztów i QALY danej interwencji.”. Natomiast w AE Wnioskodawcy oszacowano współczynniki uwzględniając jako licznik wartość QALY, a jako mianownik koszt technologii lekowej (oszacowano jaki efekt zdrowotny otrzymuje się za każdą wydaną złotówkę).

W ramach obliczeń Agencji przedstawiono analizę ilorazu kosztu i efektu, w ramach której jako licznik uwzględniono roczny koszt terapii, a jako mianownik oszacowaną wartość QALY (oszacowano, ile kosztuje 1 QALY w skali roku). Przeprowadzone przekształcenie nie wpływa na zmianę wniosku na temat stosunku poszczególnych terapii pod względem współczynników CUR. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Analiza ilorazu kosztu i efektu - obliczenia Agencji dla wariantu podstawowego analizy Wnioskodawcy**

Lek	QALY	p. NFZ		p. Wspólna	
		CUR* [PLN/QALY]	Różnica CUR [PLN/QALY]	CUR [PLN/QALY]	Różnica CUR [PLN/QALY]
Trixeo Aerosphere	0,828				
BUD/FOR+GLI					
BUD+FOR+GLI					
BEK/FOR/GLI					
BEK/FOR+GLI					
BUD/FOR+TIO					
BUD+FOR+TIO					
ICS/LABA/LAMA					
ICS/LABA+LAMA					
LABA/LAMA+ISC					
ICS+LABA+LAMA					
ICS, LABA i LAMA*					

\*Koszt poszczególnych interwencji przedstawiano w tabeli powyżej.  
Obliczenia przeprowadzono za pomocą modelu Wnioskodawcy.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanych badań klinicznych leku Trixeo Aerosphere, w których wykazano wyższość leku nad refundowaną terapią składającą się z ICS,LABA,LAMA (dowolne połączenie) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Ceny progowe dla wnioskowanej technologii, przy której inkrementalna wartość kosztów różniących równa się zero z p. wspólnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Ceny progowe dla porównania Trixeo Aerosphere vs ICS,LABA,LAMA**

Wariant analizy	Progowe ceny zbytu netto Trixeo Aerosphere z perspektywy wspólnej
BUD/FOR+GLI	
BUD+FOR+GLI	
BEK/FOR/GLI	
BEK/FOR+GLI	
BUD/FOR+TIO	
BUD+FOR+TIO	
ICS/LABA/LAMA	
ICS/LABA+LAMA	
LABA/LAMA+ISC	
ICS+LABA+LAMA	
ICS, LABA i LAMA*	

<sup>6</sup> Najtańsza technologia medyczna stanowiąca komparator to połączenie budezonidu, formoterolu i gl kopironium w 3 osobnych inhalatorach – 4,53 PLN/PDD z perspektywy NFZ (produkty Budezonid LEK-AM 200 µg 60 kaps./Miflonide Breezhaler 200 µg, Oxodil PPH 120 szt. I Seebri Breezhaler) i 5,83 PLN/PDD z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (produkty Budezonid LEK-AM 400µg 120 szt., Oxodil PPH 120 szt. I Seebri Breezhaler) [Roczny koszt: 2 127,95 PLN; CUR 2 570 PLN/QALY – oszacowania Agencji]; PDD - przepisana dawka dobowo.

### 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Alternatywne wartości parametrów wejściowych uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Koszt komparatorów	Obwieszczenie MZ	Komun kat DGL	Uwzględniono rzeczywiste koszty, jakie ponosi NFZ i pacjent, które są odpowiednio wyższe i niższe (koszt z perspektywy wspólnej pozostaje bez zmian) w porównaniu do cen z obwieszczenia, ze względu na bezpłatne wydawanie wybranych opakowań seniorom 75+ i kobietom w ciąży. Koszt Trixeo Aerosphere w tym wariantie pozostaje bez zmian – dostępność tylko w ramach katalogu A.
SA 2	Dostępność Trixeo Aerosphere	W ramach katalogu A	W ramach katalogu A, D i E	Przyjęto założenie, że Trixeo Aerosphere oprócz dostępu w ramach katalogu A, będzie dodatkowo wydawany bezpłatnie seniorom 75+ i kobietom ciężarnym [redacted]; w wariantach tym koszt komparatorów przyjęto w oparciu o komunikat DGL jak w SA 1.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Wariant analizy	Perspektywa NFZ, PLN/rok				Perspektywa wspólna, PLN/rok			
	Koszt roczny	Δ koszty			Koszt roczny	Δ koszty		
		SA	BC	SA vs BC		SA	BC	SA vs BC
<b>SA 1 – brak założenia o bezpłatnym wydawaniu Trixeo Aerosphere seniorom i ciężarnym, koszty komparatorów wg wartości refundacji zgodnie z DGL</b>								
Trixeo Aerosphere	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-
BUD/FOR+GLI	2 390	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 633	[redacted]	[redacted]	0%
BUD+FOR+GLI	2 158	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 302	[redacted]	[redacted]	0%
BEK/FOR+GLI	2 038	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 465	[redacted]	[redacted]	0%
BEK/FOR+GLI	2 397	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 607	[redacted]	[redacted]	0%
BUD/FOR+TIO	2 383	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 796	[redacted]	[redacted]	0%
BUD+FOR+TIO	2 151	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 465	[redacted]	[redacted]	0%
ICS/LABA/LAMA	2 038	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 465	[redacted]	[redacted]	0%
ICS/LABA+LAMA	2 322	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 628	[redacted]	[redacted]	0%
LABA/LAMA+ISC	2 163	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 640	[redacted]	[redacted]	0%
ICS+LABA+LAMA	2 181	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 462	[redacted]	[redacted]	0%
ICS, LABA i LAMA*	2 234	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 584	[redacted]	[redacted]	0%
<b>SA 2 - założenie o bezpłatnym wydawaniu Trixeo Aerosphere seniorom i ciężarnym, koszty komparatorów wg wartości refundacji zgodnie z DGL</b>								
Trixeo Aerosphere	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-
BUD/FOR+GLI	2 390	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 633	[redacted]	[redacted]	0%
BUD+FOR+GLI	2 158	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 302	[redacted]	[redacted]	0%
BEK/FOR+GLI	2 038	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 465	[redacted]	[redacted]	0%
BEK/FOR+GLI	2 397	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 607	[redacted]	[redacted]	0%

Wariant analizy	Perspektywa NFZ, PLN/rok				Perspektywa wspólna, PLN/rok			
	Koszt roczny	Δ koszty			Koszt roczny	Δ koszty		
		SA	BC	SA vs BC		SA	BC	SA vs BC
BUD/FOR+TIO	2 383				2 796			0%
BUD+FOR+TIO	2 151				2 465			0%
ICS/LABA/LAMA	2 038				2 465			0%
ICS/LABA+LAMA	2 322				2 628			0%
LABA/LAMA+ISC	2 163				2 640			0%
ICS+LABA+LAMA	2 181				2 462			0%
ICS, LABA i LAMA*	2 234				2 584			0%

BC – analiza podstawowa (ang. base case); SA – analiza wrażliwości (ang. sensitivity analysis)

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 21. 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	Należy mieć na uwadze ograniczenia analityków Agencji przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy.”
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Triexo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów. Przedstawiono również analizę ilorazu kosztu i efektu. Z uwagi na wyniki AKL wybór techniki analitycznej w ocenie analityków Szczegółową dyskusję przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”. Agencji jest prawidłowy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wyniki oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął roczny horyzont czasowy właściwy dla CMA..
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?	NIE	Z uwagi na długość horyzontu czasowego (1 rok) nie było potrzeby dyskontowania kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).



**Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:**

- „W niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano efektów, ani kosztów.”
- „W analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.”

**5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy**

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym (należy mieć na uwadze ograniczenia analityków Agencji przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy.”). Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) i porównano z odpowiednimi komparatorami (należy mieć na uwadze komentarze analityków Agencji przedstawione w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

**Ocena wyboru techniki analitycznej**

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie” oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów jako technikę analityczną, uzasadniając wybór wynikami analizy klinicznej wskazującej na porównywalną skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa terapii składającej się BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI.

Dodatkowo Wnioskodawca wskazuje, że na podstawie metaanaliz sieciowych BUD/FOR/GLI charakteryzuje się porównywalną częstością występowania zaostrzeń POChP łącznie, ciężkich zaostrzeń POChP, zgonów z jakiegokolwiek powodu, zgonów związanych z POChP, zapalenia płuc oraz dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych z BUD/FOR+TIO. Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie stosowania BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach.

Dla porównania BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI w AKL przedstawiono porównanie pośrednie, uwzględniając jako wspólny komparator ICS(BUD lub BEK)/FOR. W ramach AKL Wnioskodawcy nie uwzględniono wyników dla ramion stosujących terapię za pomocą formoterolu i glikopironium, tym samym można wskazać, że nie przedstawiono dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Trixeo Aerosphere w populacji dorosłych chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni LAMA i LABA.

W ramach rekomendacji refundacyjnej PBAC 2021 przedstawiono wyniki porównania pośredniego BUD/FOR/GLI vs FF/UMEC/VI (produkt leczniczy Trelegy Elipta) i BEK/GLI/FOR (również poprzez wspólny komparator LAMA/LABA). Autorzy rekomendacji na podstawie przeprowadzonych porównań wskazują, że wzięte pod uwagę interwencje cechuje skuteczność kliniczna. Zaznaczono, że dla niektórych porównań wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść BUD/FOR/GLI, lecz nie były one istotne klinicznie. W ramach analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statycznie różnic w ramach wykonanych porównań pośrednich.

Dodatkowo w ramach dyskusji w AE Wnioskodawcy wskazano, „że zastosowanie preparatów złożonych (Trimbrow, Trelegy Elipta) w porównaniu do terapii skojarzonych (głównie ICS/LABA+LAMA i LABA/LAMA+ICS) u chorych z umiarkowaną lub ciężką POChP powoduje większą wytrzymałość w stosowaniu się do zaleceń lekarskich (o 37%), co prowadzi do redukcji ryzyka zgonu (o 33%), zaostrzeń (o 32%) i zużycia zasobów medycznych, tym samym generując oszczędności. Wskazana powyżej wartość dodana związana z minimalizowaniem liczby inhalatorów stosowanych jednocześnie uzasadnia wyższe dopłaty pacjenta. Analiza kosztów z perspektywy pacjenta wskazuje, że koszt terapii trójlekowej w postaci 2 inhalatorów

(ICS/LABA+LAMA, LABA/LAMA+ICS) jest wyższy w porównaniu do kosztów terapii trójlekowej podawanej w 3 osobnych inhalatorach (ICS+LABA+LAMA).<sup>7</sup>

W ramach analizy minimalizacji kosztów Wnioskodawca porównał Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) także z terapią składającą się z dwóch inhalatorów oraz trzech inhalatorów zawierającymi ICS, LABA oraz LAMA.

W wytycznych GOLD 2023 zaznaczono, że terapia za pomocą jednego inhalatora może być wygodniejsza i skuteczniejsza niż terapia za pomocą kilku inhalatorów. Eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję również wskazują na korzyści płynące z terapii za pomocą jednego inhalatora względem terapii za pomocą kilku inhalatorów.

W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiano badań najwyższej jakości, odszukanych na podstawie przeglądu systematycznego dowodzących wyższości terapii za pomocą jednego inhalatora względem terapii za pomocą kilku inhalatorów względem istotnych klinicznie punktów końcowych. W przypadku wykazania przewagi terapii za pomocą jednego inhalatora odpowiednią techniką analityczną byłaby analiza kosztów użyteczności.

Biorąc powyższe ograniczenia pod uwagę (w tym brak bezpośrednich porównań z wybranymi komparatorami) wybór techniki analitycznej wydaje się być poprawny.

#### Komparator

W opinii analityków jako komparator należało uwzględnić także produkt leczniczy Trelegy Elipta<sup>8</sup> zawierający ICS, LABA i LAMA w jednym inhalatorze.

W opinii dr n. med. Małgorzaty Czajkowskiej-Malinowskiej: „Podczas zmiany na terapię trójlekową z dwulekowej, powszechna jest zamiana poszczególnych leków w obrębie klas. Niektórzy pacjenci w ramach terapii trójlekowej kontynuują przyjmowanie te same dwa leki, które przyjmowali w ramach terapii dwulekowej i do tego schematu dodany jest kolejny lek”, dlatego różnice substancji w obrębie poszczególnych klas substancji u niektórych pacjentów mogą nie mieć znaczenia”.

Wyniki porównania pośredniego przedstawionego w rekomendacji PBAC 2021 wskazują na brak istotnych klinicznie różnic między preparatem Trixeo Aerosphere, a Trelegy Elipta w zakresie skuteczności klinicznej oraz brak odnotowania istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę dane kosztowe przedstawione w Obwieszczeniu MZ oraz przyjętą technikę analityczną, porównanie Trixeo Aerosphere z Trelegy Elipta,

Warto zaznaczyć, że udział w rynku produktu leczniczego Trelegy Elipta jest znacząco mniejszy od udziału produktu leczniczego Trimbrow<sup>9</sup>.

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Wszystkie dane wykorzystane w analizie pochodzą z opublikowanych źródeł.

Koszt komparatorów oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. jako średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań. Aktualne na dzień opublikowania AWA Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. nie wprowadza znaczących zmian względem Obwieszczenia MZ będącego podstawą szacunków Wnioskodawcy (w tym podstawy limitu grupy limitowej 199.4).

Warto zwrócić uwagę, że technologie lekowe zawierające ICS, LABA i LAMA refundowane obecnie nie zawierają dawek poszczególnych substancji odpowiadających dokładnie dawkom substancji czynnych zawartych we wnioskowanej technologii lekowej Trixeo Aerosphere (Budesonidum 160 mcg + Formoterolum 5 mcg + Glycopyrronii Bromidum 9 mcg).

Przykładowo, obecnie refundowane technologie medyczne zawierające w 1 inhalatorze budezonid w ramach jednej dawki odmierają 100 mcg, 200 mcg i 400 mcg budezonidu, tj. różne wartości względem 160 mcg budezonidu zawartego w produkcie leczniczym Trixeo Aerosphere.

<sup>7</sup> Na podstawie: Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J, Juárez M, Graefenhain R, Sicras-Mainar A. Clinical Characteristics, Treatment Persistence, and Outcomes Among Patients With COPD Treated With Single- or Multiple-Inhaler Triple Therapy: A Retrospective Analysis in Spain. *Chest*. 2022 Jul 3;S0012-3692(22)01212-0

<sup>8</sup> Trelegy Elipta, proszek do inhalacji, podzielony, 92+52+22 µg/dawkę inhalacyjną (Fluticasoni furoas + Umeclidinium + Vilanterolum)

<sup>9</sup> [https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny\\_8298.html](https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8298.html) [dostęp: 06.12.2022 r.]

Jedyny refundowany preparat zawierający w jednym inhalatorze Glycopyrronii bromidum (Seebri Breezhaler) w ramach jednej dawki odmierza 44 mcg glikopironium, tj. więcej niż ilość glikopironium zawartego w produkcie leczniczym Trixeo Aerosphere.

Wnioskodawca w ramach analiz prawidłowo przyjął dawkowanie poszczególnych leków na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych, niemniej należy mieć na uwadze wskazane powyżej różnice w dawkach leków dla poszczególnych preparatów.

Uwaga ta nie odnosi się do porównania Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) względem refundowanego preparatu zawierającego ICS/LABA/LAMA w jednym inhalatorze, tj. produktu leczniczego Trimbrow. W przypadku tego porównania dawki leków odpowiadają tym uwzględnionych w badaniach klinicznych przedstawionych w AKL Wnioskodawcy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez: użycie różnych ustawień parametrów wejściowych, w celu sprawdzenia, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione oraz sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych.

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych.

Ze względu na charakter analizy nie było konieczne przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników.

W ramach obliczeń dodatkowych Agencji przedstawiono analizę ilorazu kosztu i efektu w rozdz. 5.2.1. „Wyniki analizy podstawowej”.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia budezonid/formoterol/glikopironium w 1 inhalatorze (BUD/FOR/GLI, Trixeo Aerosphere) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub skojarzeniem LABA i LAMA.

Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) porównano ze stosowaniem dowolnego połączenia:

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

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów jako technikę analityczną, uzasadniając wybór wynikami analizy klinicznej wskazującej na porównywalną skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa terapii składającej się z BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI. Wybór techniki analitycznej wydaje się być poprawny.

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym (należy mieć na uwadze ograniczenia analityków Agencji przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy.”). Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) i porównano z odpowiednimi komparatorami (należy mieć na uwadze komentarze analityków Agencji przedstawione w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”).

Warto zwrócić uwagę, że technologie lekowe zawierające ICS, LABA i LAMA refundowane obecnie nie zawierają dawek poszczególnych substancji odpowiadających dokładnie dawkom substancji czynnych zawartych we wnioskowanej technologii lekowej Trixeo Aerosphere (Budesonidum 160 mcg + Formoterolum 5 mcg + Glycopyrronii Bromidum 9 mcg).

Uwaga ta nie odnosi się do porównania Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) względem refundowanego preparatu zawierającego ICS/LABA/LAMA w jednym inhalatorze, tj. produktu leczniczego Trimbaw. W przypadku tego porównania dawki leków odpowiadają tym uwzględnionych w badaniach klinicznych przedstawionych w AKL Wnioskodawcy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, stosowania połączenia BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze (Trixeo Aerosphere) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub skojarzeniem LABA i LAMA.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący lata 2023-2024).

##### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W ramach refundacji aptecznej (wykaz A), w obrębie istniejącej grupy limitowej (199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi).

##### Populacja

Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leku Trixeo Aerosphere (w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub skojarzeniem LABA i LAMA).

##### Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt leczniczy Trixeo Aerosphere nie jest refundowany ze środków publicznych w populacji docelowej, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem leczniczym Trixeo Aerosphere będzie finansowana ze środków publicznych zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją.

W opracowaniu przyjęto brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych interwencji.

##### Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy, minimalny i maksymalny – różniące się oszacowaną wielkością populacji. W ramach analizy wrażliwości przetestowano dodatkowe warianty.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja docelowa

The table content is redacted with yellow bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but the specific data is obscured.



**Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana**

**Tabela 22. Przyjęty udział w rynku terapii trójlekowych w leczeniu POChP**

Rodzaj terapii trójlekowej						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Odsetek pacjentów						
<b>Scenariusz nowy</b>						
Odsetek pacjentów	1 rok					
	2 rok					

**Koszty**

W ramach analizy wpływu na budżet wykorzystano wygenerowane w modelu dla analizy ekonomicznej koszty uwzględniając koszt roczny poszczególnych refundowanych preparatów.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

**Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		



Wariant	p. NFZ / p. Wspólna	
	I rok	II rok
Podstawowy		
Minimalny		
Maksymalny		

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 26. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
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	W analizie wpływu na budżet posłużono się aktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (1 września 2022 r.) oraz danymi NFZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB: (minimalny i maksymalny), AWB zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI).

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Liczebność populacji / udziały poszczególnych leków

Dr n. med. Małgorzata Czajkowska-Malinowska wskazała, że „Wg danych Map Potrzeb Zdrowotnych, w 2019 roku liczba chorych leczonych na POChP w Polsce wyniosła 1,327 mln” oraz, że „(..) 7,5% chorych z POChP miała zaostrzenia choroby. Ta grupa chorych niewątpliwie stanowi odsetek chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.” (1,327 mln pacjentów\*7,5%= 102 750 pacjentów). Ekspert zaznacza, że liczba ta „nie uwzględnia wszystkich pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, a więc te dane będą niedoszacowane.”. Jednocześnie w oszacowaniach eksperta nie zawężono populacji względem wcześniejszego niepowodzenia terapii za pomocą ICS+LABA lub LABA+LAMA,

Prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzka w dz. chorób płuc nie odniosła się w swojej opinii do liczebności omawianej populacji.

Dodatkowo w wytycznych GOLD 2023 wskazano, że nie popiera się (ang. we do not encourage) stosowania skojarzenia LABA + ICS w POChP. Jeśli istnieje wskazanie do stosowania ICS, wykazano przewagę skojarzenia LABA + LAMA + ICS nad LABA + ICS i dlatego jest to preferowany wybór. Skojarzenie to może być podawane w postaci pojedynczego lub wielu inhalatorów. Tym samym zmianie ulegnie praktyka kliniczna i będzie obserwowany spadek liczby pacjentów leczonych za pomocą LABA + ICS na rzecz LABA + LAMA + ICS, bez zaistnienia wcześniej funkcjonującego warunku braku odpowiedniego leczenia za pomocą LABA + ICS (który to został uwzględniony w ChPL Trixeo). Opisana powyżej okoliczność może mieć wpływ na zwiększenie liczebności populacji docelowej.

Dr n. med. Małgorzata Czajkowska-Malinowska w opinii wskazała, że „Obecnie dominuje terapia trójlekowa (ICS + LAMA + LABA) za pomocą trzech różnych inhalatorów (ok. 50%) (...).

Ekspert kliniczny (Dr n. med. Małgorzata Czajkowska-Malinowska) wskazał, że „Podczas zmiany na terapię trójlekową z dwulekowej, powszechna jest zamiana poszczególnych leków w obrębie klas. Niektórzy pacjenci w ramach terapii trójlekowej kontynuują przyjmowanie te same dwa leki, które przyjmowali w ramach terapii dwulekowej i do tego schematu dodany jest kolejny lek.”.

Natomiast prof. dr hab. n. med. Renata Jankowska Konsultant Wojewódzka w dz. chorób płuc wskazuje, że „Pacjenci na ogół nie zmieniają dotychczas stosowanych leków tylko dodają nowy lek do poprzednich. Ale zdarza się, że zniechęceni brakiem poprawy stanu zdrowia przy obecnie stosowanej terapii dwulekowej proszą o zmianę leku.”.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki. W ramach analizy wrażliwości testowano także alternatywne wartości dla parametrów kosztowych. Szczegóły opisano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości AWB Wnioskodawcy

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)
SA 1			
SA 2			
SA 3	Udział w rynku Trixeo Aerosphere		
SA 4			
SA 5			
SA 6			
SA 7	Koszt komparatorów	Obwieszczenie MZ	Komunikat DGL
SA 8	Dostęp Trixeo Aerosphere i komparatorów	Katalog A – ceny z Obwieszczenia MZ	Katalog A, D i E – W tym wariantcie koszt komparatorów również przyjęto na podstawie komunikatu DGL.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej

Wariant				
	Koszty inkrementalne			
BC				
SA 1				
SA 2				
SA 3				
SA 4				
SA 5				
SA 6				
SA 7				
SA 8				

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.



## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, stosowania połączenia BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze (Trixeo Aerosphere) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub skojarzeniem LABA i LAMA.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący lata 2023-2024). Przyjęto refundację leku w ramach wykazu A (refundacja apteczne), w obrębie istniejącej grupy limitowej (199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi).

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI).

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Trixeo Aerosphere w populacji wnioskowanej:

- przyniesie oszczędności budżetowe z perspektywy NFZ;

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę**

Nie dotyczy.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem (ICS i LABA) lub skojarzeniem (LABA i LAMA), wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 05.12.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Trixeo, Trixeo Aerosphere oraz Breztri Aerosphere (nazwa handlowa leku zarejestrowanego przez FDA). W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty 5 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

W rekomendacji pozytywnej SMC 2021 określił, że BUD/FOR/GLI (Trixeo Aerosphere) zapewnia dodatkową opcję terapeutyczną w obrębie preparatów zawierających LABA/LAMA/ICS w jednym inhalatorze.

W rekomendacjach warunkowych (CADTH 2021 i PBAC 2021) wskazuje się, że koszt BUD/FOR/GLI nie powinien być większy niż najtańsza potrójna terapia o stałej dawce ICS/LAMA/LABA (CADTH 2021) lub koszt BUD/FOR/GLI nie powinien być wyższy niż najniższa cena kombinacji składników potrójnej terapii (PBAC 2021).

Francuski HAS wydał pozytywną opinię w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z ciężką POChP, którzy nie są odpowiednio leczeni połączeniem ICS i LABA lub połączeniem LABA i LAMA oraz negatywną opinię na rzecz refundacji jako leczenie podtrzymujące w umiarkowanej POChP.

ZIN w 2021 roku zalecił finansowanie Trixeo Aerosphere, gdy cena potrójnej terapii skojarzonej jest równa cenie podwójnej terapii skojarzonej Bevespi w połączeniu z budezonidem jako oddzielnym składnikiem, jeśli pacjent stosuje długo działającego  $\beta$ 2-agonistę (formoterol), długo działającego antagonistę receptora muskarynowego (glikopironium) i wziewny kortykosteroid (budezonid) w tym stosunku dawkowania (co Trixeo Aerosphere).

Dodatkowo na stronie internetowej NCPE<sup>11</sup> wskazano, że przedstawienie pełnej oceny farmakoekonomicznej nie jest zalecane oraz rekomendowano, aby refundować Trixeo Aerosphere (we wrześniu 2021 r. zatwierdzono refundację leku).

Walijska AWMSG w 2020 r.<sup>12</sup> uznała, że Trixeo Aerosphere został wykluczony z oceny ze względu na spełnienie kryterium nr 6 (produkt jest nowym połączeniem istniejącego i kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>11</sup> <https://www.ncpe.ie/drugs/formoterol-fumarate-dihydrate-glycopyrronium-budesonide-trixeo-aerosphere-hta-id-21015/>  
[dostęp: 05.12.2022 r.]

<sup>12</sup> <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/formoterol-glycopyrronium-bromide-budesonide-trixeo-aerosphere/> [dostęp: 05.12.2022 r.]

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021	<p>CADTH zaleca, aby lek Breztri Aerosphere był refundowany w ramach publicznych planów lekowych w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), w tym przewlekłego zapalenia oskrzeli i/lub rozedmy płuc, jeśli zostaną spełnione określone warunki.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia objętego refundacją:</li> </ul> <p>Lek Breztri Aerosphere powinien być objęty finansowaniem wyłącznie w przypadku leczenia pacjentów, u których nie uzyskano optymalnej kontroli POChP za pomocą terapii dwulekowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jakie są warunki refundacji?</li> </ul> <p>Breztri Aerosphere powinien być refundowany podobnie jak Trelegy Ellipta. Cena preparatu Breztri Aerosphere nie powinna przekraczać kosztu programu lekowego z najmniej kosztowną kombinacją (stała dawka): ICS/LAMA/LABA dla tożsamego wskazania.</p> <p>Powody rekomendacji CADTH:</p> <p>Dowody z 2 badań wykazały, że Breztri Aerosphere znacząco zmniejsza częstość od umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń i poprawia czynność płuc w porównaniu z terapią skojarzoną ICS/LABA i LAMA/LABA w leczeniu POChP.</p> <p>Nie ma dowodów sugerujących, że Breztri Aerosphere jest skuteczniejszy niż inne terapie refundowane we wskazanej populacji. Dlatego Breztri Aerosphere nie powinien kosztować więcej niż najtańsza potrójna terapia o stałej dawce ICS/LAMA/LABA. Opierając się na publicznie dostępnych cenach katalogowych, 3-letnie oszczędności budżetowe wynoszą 13,2 mln USD.</p>
HAS 2021	<p>Pozytywna opinia na rzecz refundacji jako leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z ciężką POChP, którzy nie są odpowiednio leczeni połączeniem ICS i LABA lub połączeniem LABA i LAMA.</p> <p>Negatywna opinia na rzecz refundacji jako leczenie podtrzymujące w umiarkowanej POChP.</p> <p>Oceniana technologia nie stanowi wartości dodanej w leczeniu ciężkiej POChP.</p>
PBAC 2021	<p>PBAC zalecił włączenie na listę leków refundowanych preparatu złożonego BUD/FOR/GLI, w leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej POChP, która jest niewłaściwie leczona połączeniem wziewnego ICS z LABA lub LABA z LAMA.</p> <p>PBAC uznał, że twierdzenie o nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii względem flutazonu furoinianu (FF), umeklidynium (UMEC) i wilanterolu (VIL) było uzasadnione. PBAC uznał także, że BEC/GLI/FOR, jak również wszelkie potrójne terapie skojarzone poprzez jednoczesne stosowanie LAMA, LABA i ICS są odpowiednimi terapiami alternatywnymi. Zalecenie PBAC było zatem, między innymi, oparte na jego ocenie, że koszt BUD/FOR/GLI nie powinien być wyższy niż najniższa cena kombinacji składników potrójnej terapii, które są dostępne w przypadku POChP, oraz że BUD/FOR/GLI powinien podlegać tym samym zasadom podziału ryzyka, jakie obowiązują obecnie w przypadku potrójnej terapii złożonej w leczeniu pacjentów z POChP.</p>
SMC 2021	<p>BUD/FOR/GLI (Trixeo Aerosphere) został zaakceptowany do stosowania w obrębie NHS Scotland w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP, która jest niewłaściwie leczona połączeniem wziewnego ICS z LABA lub LABA z LAMA.</p> <p>Ograniczenie SMC: u pacjentów z ciężką POChP (natężona objętość wydechu w ciągu jednej sekundy [FEV1] mniejsza niż 50% wartości należnej).</p> <p>BUD/FOR/GLI (Trixeo Aerosphere) zapewnia dodatkową opcję terapeutyczną w obrębie preparatów zawierających LABA/LAMA/ICS w jednym inhalatorze.</p>
ZIN 2021	<p>Trixeo kwalifikuje się do włączenia na listę leków refundowanych jako alternatywa, w postaci ustalonej potrójnej kombinacji, jeśli pacjent stosuje długo działającego <math>\beta</math>2-agonistę (formoterol), długo działającego antagonistę receptora muskarynowego (glikopironium) i wziewny kortykosteroid (budezonid) w tym stosunku dawkowania.</p> <p>Proponowana cena Trixeo jako potrójnej terapii skojarzonej jest równa cenie podwójnej terapii skojarzonej Bevespi w połączeniu z budezonidem jako oddzielnym składnikiem.</p>

CADTH - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; HAS – Haute Autorité de Santé; PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicine Consortium; ZIN - Zorginstituut Nederland.



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku Trixeo Aerosphere ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
<b>Chorwacja</b>	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
<b>Estonia</b>	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
<b>Grecja</b>	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
<b>Litwa</b>	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
<b>Łotwa</b>	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
<b>Portugalia</b>	■	■	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Rumunia	■		■
Słowacja	■		■
Słowenia	■		■
Szwajcaria	■		■
Szwecja	■		■
Węgry	■		■
Włochy	■		■

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 14.12.2022 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Trixeo Aerosphere

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.10.2022 r., znak PLR.4500.1911.2022.7.ELA (data wpływu do AOTMiT 10.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trixeo Aerosphere (formoterol + glikopironium + budezonid), aerozol inhalacyjny, zawiesina, 5 mcg + 7,2 mcg + 160 mcg, 1 poj. 120 dawek, kod GTIN: 05000456071505;

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.

### Problem zdrowotny

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

Zmiany patofizjologiczne występują zwykle w sekwencji:

- nadmierne wydzielanie śluzu – powoduje wilgotny kaszel, który jest cechą przewlekłego zapalenia oskrzeli i nie musi się wiązać z ograniczeniem przepływu powietrza w płucach, występuje nie u wszystkich chorych na POChP, ponadto upośledzenie oczyszczania rzęskowego;
- ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe wskutek obturacji małych oskrzeli i oskrzelików oraz zwiększenia podatności płuc, do obturacji dróg oddechowych przyczynia się też skurcz mięśni gładkich oskrzeli oraz wypełnienie światła oskrzeli przez komórki zapalne, śluz i wysięk;
- rozdęcie płuc (z powodu zwiększenia częstości oddechów i skrócenia czasu wydechu, zwiększa pracę oddechową i pogarsza wydolność wysiłkową) i rozedma, czyli zwiększenia przestrzeni powietrznych położonych dystalnie od oskrzelika końcowego, ze zniszczeniem ścian pęcherzyków płucnych (co zmniejsza sprężystość płuc i powoduje konieczność użycia mięśni wydechowych);
- zaburzenia wymiany gazowej;
- rozwój nadciśnienia płucnego (wskutek skurczu naczyń z powodu niedotlenienia, zmian strukturalnych w ścianie małych tętnic płucnych i utraty włóscinek płucnych (w następstwie rozedmy) i serca płucnego.

W wyniku zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji w płucach, spowodowanego niejednorodnością wentylacji i perfuzji (pęcherzyki perfundowane i niewentylowane tworzą nieanatomiczny przeciek żylny), dochodzi do hipoksemii, a w następstwie hipowentylacji pęcherzykowej rozwija się hiperkapnia (całkowita niewydolność oddechowa). Przewlekły proces zapalny, niedotlenienie, ograniczona aktywność fizyczna i działania niepożądane stosowanych leków powodują skutki ogólnoustrojowe – m.in. kacheksję, zanik i zaburzenia czynności mięśni szkieletowych, ubytek masy kostnej, niedokrwistość, zaburzenia czynności OUN.

Niezależnie od stosowanego leczenia rokowanie może poprawić przede wszystkim zaprzestanie palenia tytoniu, dzięki zwolnieniu tempa utraty FEV<sub>1</sub>. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: duże nasilenie duszności (w skali mMRC), zmniejszona wydolność wysiłkowa (w teście 6-minutowego marszu), mały wskaźnik masy ciała (BMI), częste zaostrzenia oraz obecność powikłań, zwłaszcza serca płucnego.

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

## Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną Wnioskodawca wybrał dowolne połączenie:

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

W ocenie analityków Agencji wybór komparatora jest właściwy. W opinii analityków jako komparator należało uwzględnić także produkt leczniczy Trelegy Ellipta zawierający ICS, LABA i LAMA w jednym inhalatorze (Fluticasoni furoas +Umeclidinium +Vilanterolum).

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi GOLD 2023 w przypadku pacjentów, u których wystąpią kolejne zaostrzenia w trakcie terapii LABA+LAMA wytyczne GOLD 2023 sugerują eskalację do LABA+LAMA+ICS. Korzystna odpowiedź po podaniu ICS może być obserwowana przy liczbie eozynofili w krwi  $\geq 100$  komórek/ $\mu$ l, przy czym większa odpowiedź jest bardziej prawdopodobna przy wyższych poziomach eozynofili w krwi. Wytyczne GOLD 2023 nie popierają stosowania skojarzenia LABA+ICS w POChP. Jeśli istnieje wskazanie do stosowania ICS, wykazano przewagę skojarzenia LABA+LAMA+ICS nad LABA+ICS i dlatego jest to preferowany wybór. Skojarzenie LABA+LAMA+ICS może być podawane w postaci pojedynczego lub wielu inhalatorów. W ramach trójlekowej terapii skojarzeniem LABA+LAMA+ICS wytyczne wymieniają m.in. skojarzenie budezonid/formoterol/glikopiroolan do zastosowania w jednym inhalatorze z odmierzoną dawką.

Zgodnie z wytycznymi GOLD 2022 (aktualnych na dzień złożenia) w przypadku pacjentów z uporczywą dusznością lub ograniczeniem wysiłkowym podczas leczenia LABA/ICS można rozpocząć terapię potrójną LABA, LAMA i ICS (alternatywnie, należy rozważyć zamianę LABA i ICS na LABA i LAMA), natomiast u pacjentów, u których wystąpią dalsze zaostrzenia podczas terapii LABA/LAMA, zaleca się rozszerzenie terapii do LABA, LAMA i ICS (jeśli liczba eozynofili w krwi  $\geq 100$  komórek/ $\mu$ l).

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

Ze względu na brak odnalezionych badań o najwyższym stopniu wiarygodności oraz badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania BUD/FOR/GLI względem dowolnego połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium (BUD, FOR i GLI), budezonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO) oraz beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BEK, FOR i GLI) w ocenianym wskazaniu, do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR (ETHOS - 7 publikacji pełnotekstowych i KRONOS - 7 publikacji pełnotekstowych) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR (TRILOGY - 1 publikacja pełnotekstowa) umożliwiające porównanie pośrednie BUD/FOR/GLI z BEK/FOR/GLI, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji). Badania te zostały ocenione jako badania wysokiej jakości (5 punktów w skali Jadad) oraz charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości domen zgodnie z oceną Cochrane.

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie zidentyfikował badań skuteczności praktycznej (skutek niedawnej rejestracji leku). W celu wsparcia wniosków z analizy głównej, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne TRIVERSYTI (1 publikacja pełnotekstowa) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BUD/FOR, które wyłączone z analizy głównej ze względu na 100% populacji azjatyckiej, a które włączono do dodatkowych dowodów naukowych ze względu na możliwość porównania pośredniego poprzez ten sam wspólny komparator BUD/FOR DPI, który również występuje w badaniu KRONOS i dla którego również opublikowano wyniki dla subpopulacji chińskiej.

Do analizy włączono 5 także opracowań wtórnych (Bourdin 2021, Ferguson 2020, Ismaila 2022, Lee 2021, Rogliani 2022) będących głównie metaanalizami sieciowymi, w których porównywano skuteczność i profil bezpieczeństwa BUD/FOR/GLI oraz innych trójlekowych terapii złożonych i skojarzonych składających się z ICS, LABA i LAMA (w tym BEK/FOR GLI oraz BUD/FOR+TIO) w leczeniu POChP. W przypadku oceny jakości badań wtórnych użyto skali AMSTAR 2, na podstawie której 3 opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krytycznie niską jakością (Bourdin 2021, Ferguson 2020, Ismaila 2022), 1 opracowanie wtórne – niską (Rogliani 2022), natomiast 1 opracowanie wtórne – umiarkowaną (Lee 2021).

Wyniki włączonych do analizy klinicznej badań wtórnych były ogółem spójne z wynikami przedstawionymi w AKL Wnioskodawcy. W wyniku przeprowadzenia porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI pod względem skuteczności klinicznej:

- czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP (HR=1,11 [95% CI: 0,91; 1,37], p=ns),
- rocznej częstości (średnia liczba na pacjenta na rok) umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP (RR=1,13 [95% CI: 0,93; 1,37], p=ns),
- odsetka pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP w ciągu 52 tyg. (OR=1,07 [95% CI: 0,83; 1,38], p=ns; RD=0,01 [95% CI: -0,05; 0,07], p=ns),
- wzrostu (poprawy) względem wartości początkowych porannej wartości FEV1 (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) przed podaniem dawki w ciągu 24/26 tyg. (ETHOS vs TRILOGY: MD=-5,00 [95% CI: -41,31; 31,31], p=ns; KRONOS vs TRILOGY: MD=-7,00 [95% CI: -42,70; 28,70], p=ns), jak również w 52 tyg. badań ETHOS i TRILOGY (MD=2,00 [95% CI: -37,51; 41,51], p=ns),
- wzrostu (poprawy) względem wartości początkowych wartości FEV1 (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg. (MD=-12,00 [95% CI: -53,07; 29,07], p=ns),
- redukcji średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. (MD=-0,18 [95% CI: -0,41; 0,05], p=ns) oraz po 52 tyg. (MD= -0,24 [95% CI: -0,50; 0,02], p=ns),
- odsetka dni bez użycia leków doraźnych względem wartości początkowych po 52 tyg. (MD= 1,75 [95% CI: -2,25; 5,75], p=ns),
- redukcji (poprawy) względem wartości początkowych wyniku kwestionariusza SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), oceniającego jakość życia u chorych z POChP w 52 tyg. (MD=0,22 [95% CI: -1,57; 2,01], p=ns),
- odsetka chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku kwestionariusza SGRQ o  $\geq 4$  punkty (istotna klinicznie zmiana) zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg. (odpowiednio: OR=0,81 [95% CI: 0,63; 1,04], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,11; 0,01], p=ns; OR=0,90 [95% CI: 0,7; 1,16], p=ns, RD=-0,02 [95% CI: -0,08; 0,04], p=ns),
- wzrostu (poprawy) wyniku kwestionariusza TDI (ang. Transition Dyspnea Index), dotyczącego oceny nasilenia duszności w ciągu 24/26 tyg. (MD=0,08 [95% CI: -0,25; 0,41], p=ns) oraz w 52 tyg. (MD=0,05 [95% CI: -0,30; 0,40], p=ns),
- odsetka chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku kwestionariusza TDI o  $\geq 1$  zarówno w 24/26 tyg. badania, jak i 52 tyg. (odpowiednio: OR=0,88 [95% CI: 0,68; 1,13], p=ns oraz OR=1,07 [95% CI: 0,83; 1,37], p=ns),
- redukcji (poprawy) wyniku kwestionariusza E-RS (ang. EXACT [EXacerbations of Chronic pulmonary disease Tool]-Respiratory Symptoms), dotyczącego oceny objawów oddechowych, względem wartości początkowych w ciągu 24/26 tyg. (ETHOS vs TRILOGY: MD=-0,02 [95% CI: -0,50; 0,46], p=ns; KRONOS vs TRILOGY: MD=0,44 [95% CI: -0,18; 1,06], p=ns), jak również w ciągu 52 tyg. (MD=-0,28 [95% CI: -0,82; 0,26], p=ns).

Wśród uwzględnionych zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. Adverse Events) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI w częstości występowania jakichkolwiek AEs w czasie leczenia, w tym: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, ang. Treatment Related Adverse Events), poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. Serious Adverse Events), poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz prowadzących do zgonu.

Poszczególne zdarzenia niepożądane, tj. kandydoza jamy ustnej oraz nadciśnienie tętnicze występowały rzadziej w grupie BUD/FOR/GLI w porównaniu do grupy BEK/FOR/GLI, jednak dla parametru odpowiednio RD oraz OR nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej (odpowiednio **OR=0,30 [95% CI: 0,09; 0,97], p<0,05**, RD=-0,02 [95% CI: -0,03; 0,0004], p=ns oraz OR=0,59 [95% CI: 0,28; 1,22], p=ns, **RD=-0,02 [95% CI: -0,04; -0,001], p<0,05**). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, tj. poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) i poważnego zapalenia płuc, potwierdzonych przez niezależny komitet ds. klinicznych punktów końcowych, a także zapalenia płuc, zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, POChP, bólu głowy nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI.



Zgodnie z ChPL Trixeo Aerosphere profil bezpieczeństwa leku charakteryzuje się efektem klasy kortykosteroidów, leków przeciwocholinergicznymi i  $\beta$ 2-mimetyków, związanym z poszczególnymi składnikami skojarzenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy były: zapalenie płuc (4,6%), ból głowy (2,7%) i zakażenie układu moczowego (2,7%).

Analizując wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badań, za pomocą których przeprowadzono porównanie pośrednie należy wskazać, że:

W AKL Wnioskodawca zawarł informację, że pacjenci z POChP w stopniu umiarkowanym do ciężkiego stanowili 89,4%, 91,5% i 77,3% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY, co jest w większości zgodne z danymi odnalezionymi przez analityków Agencji dotyczącymi nasilenia ciężkości POChP u pacjentów w wymienionych wyżej badaniach (dane zamieszczono w tabeli, nie zidentyfikowano zakresu danych dla ramienia komparatora BUD/FOR w badaniu ETHOS, jednak w publikacji Rabe 2019 odsetek pacjentów z POChP w stopniu umiarkowanym/ ciężkim wyniósł ogółem 89%, co pokrywa się z odsetkiem podanym przez Wnioskodawcę).

W AKL Wnioskodawca zawarł informację, że pacjenci nieskutecznie leczeni ICS i LABA lub LAMA i LABA stanowili 45,8%, 56,0% i 72,6% w badaniu odpowiednio ETHOS, KRONOS i TRILOGY. Podczas weryfikacji danych przez analityków Agencji, odsetek pacjentów nieskutecznie leczonych ICS i LABA lub LAMA i LABA w badaniu TRILOGY wynosi 87,4%, w przypadku pozostałych odsetków z badania ETHOS i KRONOS Wnioskodawca przeprowadził prawidłowe oszacowania.

Biorąc pod uwagę powyższe, głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest to, że wnioskowana populacja nie jest w pełni zgodna z populacją chorych włączonych do badań klinicznych - Wnioskowana populacja jest węższa w porównaniu z populacją chorych uwzględnionych w niniejszej analizie. Należy podkreślić, że w badaniach włączano dodatkowo chorych z łagodną i bardzo ciężką postacią choroby, a stosowane wcześniej leczenie obejmowało nie tylko ICS i LABA oraz LABA i LAMA, pacjenci stosowali także terapię trójlekową ICS, LAMA i LABA (odpowiednio 39% i 29% pacjentów w badaniu ETHOS i KRONOS). Wnioskodawca zdecydował o włączeniu badań ETHOS, KRONOS, TRILOGY do analizy, wskazując, że pacjenci o charakterystyce zgodnej z opisem we wniosku refundacyjnym stanowili większość we wszystkich włączonych badaniach, co nie jest do końca zgodne z dostępnymi danymi - pacjenci nieskutecznie leczeni ICS i LABA lub LAMA i LABA w badaniu ETHOS stanowili niecałe 46%. Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii w docelowej populacji określonej wnioskiem refundacyjnym może być zatem ograniczone.

Mając na uwadze zapis z najnowszych wytycznych klinicznych GOLD 2023, według którego w przypadku dalszego zaostrzenia choroby podczas terapii LAMA i LABA, zaleca się rozszerzenie do terapii trójlekowej LABA, LAMA i ICS przy liczbie eozynofilii we krwi  $\geq 100$  komórek/ $\mu$ l, należy zauważyć, że we włączonych do przeglądu randomizowanych badaniach klinicznych liczba eozynofilii we krwi nie była kryterium włączenia pacjentów do badań. Określona wyżej liczba eozynofilii we krwi u pacjenta związana jest z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania korzystnej odpowiedzi na leczenie ICS, co mogłoby przekładać się również na wyższą skuteczność terapii złożonej BUD/FOR/GLI w badaniach.

Z uwagi na nieodnalezienie badań umożliwiających porównanie stosowania BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach, nie dokonano oceny wpływu formy podania leku w kontekście jakości życia pacjentów (m.in.: komfort stosowania, czasochłonność) oraz nie wykazano przewagi terapii trójskładnikowej BUD/FOR/GLI w jednym inhalatorze nad terapią trójskładnikową w 2 lub 3 inhalatorach.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia budezonid/formoterol/glikopironium w 1 inhalatorze (BUD/FOR/GLI, Trixeo Aerosphere) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub skojarzeniem LABA i LAMA.

Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) porównano ze stosowaniem dowolnego połączenia:

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

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów jako technikę analityczną, uzasadniając wybór wynikami analizy klinicznej wskazującej na porównywalną skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa terapii składającej się z BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI. Wybór techniki analitycznej wydaje się być poprawny.

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym (należy mieć na uwadze ograniczenia analityków Agencji przedstawione w rodz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy.”). Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) i porównano

z odpowiednimi komparatorami (należy mieć na uwadze komentarze analityków Agencji przedstawione w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Warto zwrócić uwagę, że technologie lekowe zawierające ICS, LABA i LAMA refundowane obecnie nie zawierają dawek poszczególnych substancji odpowiadających dokładnie dawkom substancji czynnych zawartych we wnioskowanej technologii lekowej Trixeo Aerosphere (Budesonidum 160 mcg + Formoterolum 5 mcg + Glycopyrronii Bromidum 9 mcg).

Uwaga ta nie odnosi się do porównania Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI) względem refundowanego preparatu zawierającego ICS/LABA/LAMA w jednym inhalatorze, tj. produktu leczniczego Trimbrow. W przypadku tego porównania dawki leków odpowiadają tym uwzględnionych w badaniach klinicznych przedstawionych w AKL Wnioskodawcy.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanych badań klinicznych leku Trixeo Aerosphere, w których wykazano wyższość leku nad refundowaną terapią składającą się z ICS,LABA,LAMA (dowolne połączenie) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, stosowania połączenia BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze (Trixeo Aerosphere) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS i LABA lub skojarzeniem LABA i LAMA.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący lata 2023-2024). Przyjęto refundację leku w ramach wykazu A (refundacja apteczne), w obrębie istniejącej grupy limitowej (199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi).

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Trixeo Aerosphere (BUD/FOR/GLI).

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Trixeo Aerosphere w populacji wnioskowanej:

- przyniesie oszczędności budżetowe z perspektywy NFZ;

<sup>13</sup> Najtańsza technologia medyczna stanowiąca komparator to połączenie budezonidu, formoterolu i gl kopirionium w 3 osobnych inhalatorach – 4,53 PLN/PDD z perspektywy NFZ (produkty Budezonid LEK-AM 200 µg 60 kaps./Miflonide Breezhaler 200 µg, Oxodil PPH 120 szt. I Seebri Breezhaler) i 5,83 PLN/PDD z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (produkty Budezonid LEK-AM 400µg 120 szt., Oxodil PPH 120 szt. I Seebri Breezhaler) [Roczny koszt: 2 127,95 PLN; CUR 2 570 PLN/QALY – oszacowania Agencj]; PDD - przepisana dawka dobowo.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono 05.12.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Trixeo, Trixeo Aerosphere oraz Breztri Aerosphere (nazwa handlowa leku zarejestrowanego przez FDA). W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty 5 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

W rekomendacji pozytywnej SMC 2021 określił, że BUD/FOR/GLI (Trixeo Aerosphere) zapewnia dodatkową opcję terapeutyczną w obrębie preparatów zawierających LABA/LAMA/ICS w jednym inhalatorze.

W rekomendacjach warunkowych (CADTH 2021 i PBAC 2021) wskazuje się, że koszt BUD/FOR/GLI nie powinien być większy niż najtańsza potrójna terapia o stałej dawce ICS/LAMA/LABA (CADTH 2021) lub koszt BUD/FOR/GLI nie powinien być wyższy niż najniższa cena kombinacji składników potrójnej terapii (PBAC 2021).

Francuski HAS wydał pozytywną opinię w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z ciężką POChP, którzy nie są odpowiednio leczeni połączeniem ICS i LABA lub połączeniem LABA i LAMA oraz negatywną opinię na rzecz refundacji jako leczenie podtrzymujące w umiarkowanej POChP.

ZIN w 2021 roku zalecił finansowanie Trixeo Aerosphere, gdy cena potrójnej terapii skojarzonej jest równa cenie podwójnej terapii skojarzonej Bevespi w połączeniu z budezonidem jako oddzielnym składnikiem, jeśli pacjent stosuje długo działającego  $\beta$ 2-agonistę (formoterol), długo działającego antagonistę receptora muskarynowego (glikopironium) i wziewny kortykosteroid (budezonid) w tym stosunku dawkowania (co Trixeo Aerosphere).

Dodatkowo na stronie internetowej NCPE wskazano, że przedstawienie pełnej oceny farmakoekonomicznej nie jest zalecane oraz rekomendowano, aby refundować Trixeo Aerosphere (we wrześniu 2021 r. zatwierdzono refundację leku).

Walijska AWMSG w 2020 r. uznała, że Trixeo Aerosphere został wykluczony z oceny ze względu na spełnienie kryterium nr 6 (produkt jest nowym połączeniem istniejącego i kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek).

## 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 ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy klinicznej</b>		
<p>Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) wskazano, że komparatorem dla Trixeo Aerosphere będzie dowolne połączenie budezonidu, formoterolu i glikopironium; budezonidu, formoterolu i tiotropium oraz beklometazonu, formoterolu i glikopironium. Jednocześnie w ramach opisu technologii opcjonalnych przedstawiono jedynie dane dot. kosztów leków stosowanych w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, stanowiących podstawę limitu w grupach limitowych.</p> <p>W APD nie opisano także szczegółowo innych refundowanych preparatów trójskładnikowych (ICS/LABA/LAMA) tj. leku Trimbrow oraz Trelegy Ellipta.</p>	TAK	-
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań (§4 ust. 1 pkt 4 lit. c Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W opinii Agencji jako parametr skuteczności terapii należałoby uwzględnić punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, które zgodnie z wytycznymi AOTMiT stanowią istotne klinicznie punkty końcowe.</p>	NIE	W ramach dodatkowych informacji w AKL przedstawiono informacje o zgonach w ETHOS i KRONOS.
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b. (§4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono poniższej pracy opublikowanej przed datą złożenia wniosku refundacyjnego: Guo M, Yu C, Li Z. The Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol in the Treatment of COPD in the Elderly. Contrast Media Mol Imaging. 2022 Aug 17;2022:8382295. doi: 10.1155/2022/8382295.</p>	TAK	Przedstawiono odpowiednie przyczyny wykluczenia badania.
<p>Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanym produktem trójskładnikowym (ICS/LABA/LAMA) Trelegy Ellipta. Dodatkowo Wnioskodawca wskazuje, że lek Trixeo Aerosphere cechuje (...) dwukrotnie mniejsza w porównaniu z Trelegy Ellipta częstość występowania zapalenia płuc w populacji leczonej, bez uwzględnienia leku Trelegy Ellipta w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.</p>	NIE	Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
<p>Analiza kliniczna nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AKL Wnioskodawcy nie uwzględniono wyników dla ramion stosujących terapię za pomocą formoterolu i glikopironium, tym samym można wskazać, że nie przedstawiono dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Trixeo Aerosphere w populacji dorosłych chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni LAMA i LABA.</p> <p>Dodatkowo w AKL Wnioskodawcy dla szeregu punktów końcowych dokonano metaanalizy wyników z badań ETHOS i KRONOS dla porównania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: „Wyniki metaanaliz należy zaprezentować za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot). Należy zapewnić dostęp do danych cząstkowych, tj. wyników poszczególnych badań włączonych do metaanalizy. Jeżeli jest to możliwe, integralną częścią prezentacji każdego wyniku liczbowego powinno być odniesienie się do jego istotności statystycznej (p-wartość, przedział ufności). Dla każdej metaanalizy należy przedstawić wyniki testu heterogeniczności</p>	NIE/TAK	Nie odniesiono się do braku przedstawienia dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Trixeo Aerosphere w populacji dorosłych chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni LAMA i LABA.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
zgodnie z metodami Cochrane Handbook.". Agencja prosi o przedstawienie wyników przeprowadzonej metaanalizy w powyżej wskazanym zakresie.		Przedstawiono odpowiednie wyniki metaanalizy.
<b>W ramach Analizy ekonomicznej</b>		
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania współczynników wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne, wyrażone jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych, przy zachodzeniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy wyników zdrowotnych i kosztów nieprawidłowo określono współczynniki wyników zdrowotnych i kosztów. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost-utility ratio, CUR), (...) stanowi iloraz kosztów i QALY danej interwencji.". Natomiast w AE Wnioskodawcy oszacowano współczynniki uwzględniając jako licznik wartość QALY, a jako mianownik koszt technologii lekowej.</p>	NIE	W ramach obliczeń dodatkowych Agencji przedstawiono analizę ilorazu kosztu i efektu w rozdz. 5.2.1. „Wyniki analizy podstawowej”.
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2, przy zachodzeniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Z uwagi na brak randomizowanych badaniach klinicznych leku Trixeo Aerosphere, w których wykazano wyższość leku nad refundowaną terapią składającą się z ICS/LABA/LAMA (dowolne połączenie), należy policzyć cenę leku Trixeo Aerosphere zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji względem najtańszej technologii medycznej stanowiącej komparator. W analizach uwzględniono jedynie średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań.</p>	TAK	-
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości nie przedstawiono oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii. Ograniczono się jedynie do przedstawienia różnicy pomiędzy analizą podstawową, a analizą wrażliwości dla kosztów stosowania każdej z technologii.</p>	TAK	-
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań dotyczących kwalifikacji do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (§ 6. ust. 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AWB odniesiono się do art. 15 ust. 2 ustawy, pomijając wymóg, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.</p>	TAK	-



## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bourdin 2021** Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, Singh B, Siddiqui MK, Holmgren U, Ouwens M, Jenkins M, De Nigris E. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate versus Other Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther.* 2021 Jun;38(6):3089-3112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8189959/> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Ferguson 2020** Ferguson GT, Darken P, Ballal S, Siddiqui MK, Singh B, Attri S, Holmgren U, de Nigris E. Efficacy of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (BGF MDI) Versus Other Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting  $\beta$ 2-Agonist (ICS/LAMA/LABA) Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther.* 2020 Jun;37(6):2956-2975. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7467454/> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Ferguson 2018** Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Bourne E, Ballal S, Darken P, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisner C. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018 Oct;6(10):747-758. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30327-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30327-8/fulltext) [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Ichinose 2019a** Ichinose M, Fukushima Y, Inoue Y, Hataji O, Ferguson GT, Rabe KF, Hayashi N, Okada H, Takikawa M, Bourne E, Ballal S, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisner C. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Japanese Patients with COPD: A Subgroup Analysis of the KRONOS Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Dec 23;14:2979-2991. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02077406/full> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Ichinose 2019b** Ichinose M, Fukushima Y, Inoue Y, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Japanese Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2993-3002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6934178/> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Ismaila 2022** Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Youn JH, Malmenäs M, Risebrough NA, Agarwal J, Nassim M, Sharma R, Compton C, Vogelmeier CF, Han MK, Halpin DMG. Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2022 Jul 17. doi: 10.1007/s12325-022-02231-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9402726/> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Kerwin 2019** Kerwin EM, Ferguson GT, Mo M, DeAngelis K, Dorinsky P. Bone and ocular safety of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a 52-week randomized study. *Respir Res.* 2019 Jul 29;20(1):167. <https://www.semanticscholar.org/paper/Bone-and-ocular-safety-of-fumarate-metered-dose-in-Kerwin-Ferguson/2e1b95f86d21729ab9786ce56628e118b3a32062> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Lee 2021** Lee HW, Kim HJ, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of Efficacy and Safety between Triple (Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting Beta-Agonist) Therapies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Respiration.* 2021;100(7):631-643. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8315683/> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Martinez 2021a** Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Trivedi R, Jenkins M, Darken P, Aurivillius M, Dorinsky P. Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial. *Respir Med.* 2021 Aug-Sep;185:106509. [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(21\)00215-8/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(21)00215-8/fulltext) [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Martinez 2021b** Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, Rossman K, St Rose E, Trivedi R, Ballal S, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Mar 1;203(5):553-564. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7924571/> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Martinez 2021c** Martinez FJ, Ferguson GT, Bourne E, et al. Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Improves Exacerbation Outcomes in Patients with COPD without a Recent Exacerbation History: A Subgroup Analysis of KRONOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:179-189. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851632/> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Muro 2021** Muro S, Sugiura H, Darken P, Dorinsky P. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with airway reversibility and high eosinophil counts. *Respir Res.* 2021 Jun 28;22(1):187. <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-021-01773-1> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Rabe 2021** Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Trivedi R, Jenkins M, Darken P, Aurivillius M, Dorinsky P. Improvements in lung function with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler versus dual therapies in patients with COPD: a sub-study of the ETHOS trial. *Ther Adv Respir Dis.* 2021 Jan-Dec;15:17534666211034329. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8392797/> [dostęp: 12.12.2022 r.]

- Rabe 2020** Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P; ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2;383(1):35-48. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1916046> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Rabe 2019** Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Reisner C, Dorinsky P. A phase III study of triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler 320/18/9.6 µg and 160/18/9.6 µg using co-suspension delivery technology in moderate-to-very severe COPD: The ETHOS study protocol. *Respir Med.* 2019 Oct-Nov;158:59-66. [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(19\)30267-7/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(19)30267-7/fulltext) [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Rhodes 2022** Rhodes K, Jenkins M, de Nigris E, Aurivillius M, Ouwens M. Relationship between risk, cumulative burden of exacerbations and mortality in patients with COPD: modelling analysis using data from the ETHOS study. *BMC Med Res Methodol.* 2022 May 25;22(1):150. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9134588/> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Rogliani 2022** Rogliani P, Ora J, Cavalli F, Cazzola M, Calzetta L. Comparing the Efficacy and Safety Profile of Triple Fixed-Dose Combinations in COPD: A Meta-Analysis and IbiS Score. *J Clin Med.* 2022 Aug 1;11(15):4491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9369741/> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Singh 2022** Singh D, Rabe KF, Martinez FJ, Krüll M, Jenkins M, Patel M, Dorinsky P. Relationship between prior inhaled corticosteroid use and benefits of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate on exacerbations, symptoms, health-related quality of life, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Analyses from the ETHOS study. *Respir Med.* 2022 Jun;197:106857. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611122001226> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Singh 2016** Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Vestbo J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILogy): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Sep 3;388(10048):963-73. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31354-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31354-X/fulltext) [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Wang 2020** Wang C, Yang T, Kang J, Chen R, Zhao L, He H, Assam PN, Su R, Bourne E, Ballal S, DeAngelis K, Dorinsky P. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler in Chinese Patients with COPD: A Subgroup Analysis of KRONOS. *Adv Ther.* 2020 Apr;37(4):1591-1607. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140742/> [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Zheng 2021** Zheng J, Baldi S, Zhao L, Li H, Lee KH, Singh D, Papi A, Grapin F, Guasconi A, Georges G. Efficacy and safety of single-inhaler extrafine triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in eastern Asian patients with COPD: the TRIVERSITYI randomised controlled trial. *Respir Res.* 2021 Mar 23;22(1):90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989027/> [dostęp: 12.12.2022 r.]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ATS 2020** Krishnan JA, Martinez FJ, Meek PM, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 May 1;201(9):e56-e69. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Sep 15;202(6):910. <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.202003-0625ST?role=tab> [dostęp: 07.12.2022 r.]
- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation. Budesonide / Glycopyrronium / Formoterol Fumarate Dihydrate (Breztri Aerosphere). September 2021 Volume 1 Issue 9. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0675%20Breztri%20Aerosphere%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf> [dostęp: 05.12.2022 r.]
- GOLD 2022** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2022 Report.  
Tłumaczenie: <https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/pochp/303563.postepowanie-w-pochp-omowienie-raportu-gold-2022-cz-3-leczenie> [dostęp: 15.12.2022 r.]
- GOLD 2023** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [dostęp: 07.12.2022 r.]
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé. formoterol/glycopyrronium/budesonide TRIxeo AEROSPHERE 5 µg/7.2 µg/160 µg, pressurised inhalation, suspension. First assessment. Transparency Committee Summary 10 MARCH 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/trixeo\\_aerosphere\\_100321\\_summary\\_ct18988.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/trixeo_aerosphere_100321_summary_ct18988.pdf) [dostęp: 05.12.2022 r.]  
Haute Autorité de Santé. Commission De La Transparence Avis 24 Novembre 2021. formotérol/glycopyrronium/budesonide TRIxeo AEROSPHERE 5 µg/7,2 µg/160 µg, suspension pour inhalation en flacon pressurisé. Modification des conditions d'inscription. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19541\\_TRIXEO\\_PIS\\_INS\\_AVIS%20def\\_CT19541.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19541_TRIXEO_PIS_INS_AVIS%20def_CT19541.pdf) [dostęp: 05.12.2022 r.]
- NICE 2018** Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jul. PMID: 31211541. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-66141600098245> [dostęp: 07.12.2022 r.]
- PBAC 2021** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – July 2021 PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/budes-glyco-form-psd-july-2021.pdf> [dostęp: 05.12.2022 r.]

- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium. formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium /budesonide 5mcg/7.2mcg/160mcg pressurized inhalation, suspension (Trixeo® Aerosphere). Published 08 February 2021 <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5765/formoterol-fumarate-dihydrate-trixeo-aerosphere-abb-final-jan-2021-for-website.pdf> [dostęp: 05.12.2022 r.]
- ZIN 2021** Zorginstituut Nederland. GVS beoordeling Trixeo® aerosphere. 22 februari 2021. <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/adviezen/2021/02/22/gvs-advies-trixeo-aerosphere/Brief+aan+de+minister+voor+Medische+Zorg+en+Sport+betreft+GVS-beoordeling+aerosphere+%28Trixeo%29.pdf> [dostęp: 05.12.2022 r.]

#### Pozostałe publikacje

- Boros 2012** Boros PW, Lubiński W. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire. Pol Arch Med Wewn. 2012;122(3):73-81.
- ChPL Trelegy Elipita** Charakterystyka Produktu Leczniczego Trelegy Elipita. Ostatnia aktualizacja 25.07.2022 r. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 12.12.2022 r.]
- ChPL Trimbow** Charakterystyka Produktu Leczniczego Trimbow. Ostatnia aktualizacja 01.04.2022 r. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trimbow-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trimbow-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 12.12.2022 r.]
- ChPL Trixeo Aerosphere** Charakterystyka Produktu Leczniczego Trixeo Aerosphere. Ostatnia aktualizacja 20.05.2022 r. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 12.12.2022 r.]
- EPAR Trixeo Aerosphere (EMA 2020)** Public Assessment report. Trixeo Aerosphere. 15 October 2020. EMA/582495/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trixeo-aerosphere-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trixeo-aerosphere-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 12.12.2022 r.]
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. Value Health. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
- Medycyna Praktyczna** Podręcznik Interna: Choroby układu oddechowego, Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) – Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.6>. [dostęp: 02.12.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
- Szczeklik 2021** Interna Szczeklika 2021, pod red. Gajewski P., Choroby układu oddechowego – Choroby dróg oddechowych. Przewlekła obturacyjna choroba płuc., Medycyna Praktyczna, Kraków 2021, s. 708-723.

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. ██████████  
██████████ Warszawa 2022.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. ██████████  
██████████ Warszawa 2022.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. ██████████  
Warszawa 2022.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. ██████████  
██████████ Warszawa 2022.
- Załącznik 5. Uzupelnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych.