



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.2.2025

Data ukończenia: 29 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Chiesi Poland Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Chiesi Poland Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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), art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Chiesi Poland Sp. z o. o.).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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) i, art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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) i, art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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: dane osobowe.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACQ	kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (Asthma Control Questionnaire)
ACT	kwestionariusz do pomiaru kontroli astmy (Asthma Control Test)
AE	analiza ekonomiczna
AE	zdarzenia niepożądane (adverse event)
AKL	analiza kliniczna
AQLQ	kwestionariusz jakości życia w astmie (Asthma Quality of Life Questionnaire)
AQLQ-S	ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (Asthma Quality of Life Questionnaire)
ASMR	dodatkowa korzyść terapeutyczna (Amélioration du service médical rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	brak danych
BDP	beklometazonu dipropionian
BIA	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
BTS / SIGN	British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network
BUD	Budesonidum / budezonid
BMI	wskaźnik masy ciała (Body Mass Index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza kosztów konsekwencji (cost - consequence analysis)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CrI	przedział wiarygodności (credible interval)
CFB	zmiana od wartości początkowej (change from baseline)
CHB	cena hurtowa brutto
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost - minimization analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
dGKS	doustne glikokortykosteroidy
DPI	Inhalator suchego proszku (dry powder inhaler)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-3L	kwestionariusz do pomiaru ogólnego stanu zdrowia i jakości życia związanej ze zdrowiem
FEF_{25-75%}	wskaźnik przepływowy, wynik jest podawany w litrach na sekundę, pozwala na ocenę przepływu powietrza w drobnych oskrzelach (forced expiratory flow)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (forced expiratory volume)
FF	formoterol

FLU	flutykazon
FOR	formoterol
FP	flutikazonu propionian
FVC	natężona pojemność życiowa (Forced Vital Capacity)
G	glikopironium
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GBP	Funt brytyjski
GINA	Global Initiative For Asthma
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GLY	(bromek) glikopironium
HAS	Haute Autorité de Santé
HD	Wysoka dawka (high dose)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD - 10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICS	glikokortykosteroidy
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IND	indakaterol
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotny statystycznie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długo działające beta2-mimetyki (long acting beta agonist)
LAMA	długo działający antagonistą receptora muskarynowego (long-acting muscarinic antagonists)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686 z późn. zm.)
LTRA	leki przeciwleukotrienowe (leukotriene receptor antagonist)
MART	terapia podtrzymująca i doraźna (maintenance and reliever therapy)
MCID	minimalna różnica istotna klinicznie (minimal clinically important difference)
MD	różnica średnich (mean difference)
MF	furoinian mometazonu
MPPI	minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa (minimal patient perceivable improvement)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
OR	iloraz szans (odds ratio)
p	istotność statystyczna
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review

PEF	szczytowy przepływ wydechowy (peak expiratory flow)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICO	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne (population, intervention, comparison, outcomes)
pMDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (pressurized metered-dose inhaler)
PO	poziom odpłatności
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
QTc	skorygowany odstęp QT
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SABA	krótko działające β_2 -mimetyki (short acting beta2-agonists)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SAL	salmeterol
SALM	ksynafoat salmeterolu lub salmeterol
SGRQ	Kwestionariusz Oddechowy Szpitala Św. Jerzego (St. George's Respiratory Questionnaire)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	korzyść terapeutyczna (Service Médical Rendu)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
Spacer	komora inhalacyjna
t-FEV₁	zmiana FEV ₁ względem wartości wyjściowej (Trough FEV ₁)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIO	tiotropium
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UMEC	umeklidynium
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 5 grudnia 2024 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. 2025 poz. 129, z późn. zm.)
VI	trifenatan wilanterolu lub wilanterol.
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
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	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
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	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
4.3.	Komentarz Agencji	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	49
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
6.4.	Komentarz Agencji	59
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	60
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
10.	Kluczowe informacje i wnioski	66
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	71
12.	Źródła.....	73
13.	Załączniki.....	75

1. Informacje o wniosku

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

5.02.2025 r.
PLR.4500.3898.2024.3.SGÓ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, 172 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. po 120 dawek, kod EAN: 08025153018032.
- Wnioskowane wskazanie:
- Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów dorosłych z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- odpłatnością pacjenta na poziomie 30%

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italy

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.01.2025 r., znak PLR.4500.3898.2024.3.SGÓ (data wpływu do AOTMiT 05.02.2025 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. 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, 172 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. po 120 dawek, kod EAN: 08025153018032.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.03.2025 r., znak OT.423.0.2.2025.4.PB. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu pismem z dnia 16.04.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTED] Analiza problemu decyzyjnego dla leku Trimbow® stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, HealthQuest Warszawa, 2025.
- [REDAKTED] Analiza efektywności klinicznej dla leku Trimbow® stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, HealthQuest Warszawa, 2025.
- [REDAKTED] Analiza ekonomiczna dla leku Trimbow® stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, HealthQuest Warszawa, 2025.
- [REDAKTED] Analiza wpływu na system ochrony dla leku Trimbow® stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku., HealthQuest Warszawa, 2025.
- Odpowiedź na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przekazana pismem z dnia 16.04.2025 r.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Trimbow, aerozol inhalacyjny, 172 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. po 120 dawek, kod EAN: 08025153018032
Kod ATC	R03AL09 Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwocholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z glikokortykosteroidami;
Substancja czynna	Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronii bromidum
Droga podania	Wziewna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopirynium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. <i>Extrafine</i>) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. <i>Mass median aerodynamic diameter</i>) wynoszącej około 1,1 mikrometra, z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow® są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).
Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym zgodne	Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów dorosłych z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.
Dawkowanie	Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Źródło: ChPL Trimbow,

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 12.11.2020 r. w ocenianym wskazaniu
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Trimbow

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego + glikopirynium) podlegał wcześniejszej ocenie Agencji, jednakże w innym wskazaniu (poprzednio: „Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku”). Uzyskał pozytywną opinię Prezesa Agencji (nr 80/2021

z dnia 29 czerwca 2021 r.) oraz pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości (nr 80/2021 z dnia 28 czerwca 2021). Zarówno Prezes jak i Rada Przejrzystości uznali za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem [REDACTED]

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 80/2021 z dnia 29 czerwca 2021 r.	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem [REDACTED] <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Ocena skuteczności wnioskowanej technologii została przeprowadzona na podstawie badania TRIMARAN porównującego bezpośrednio lek Trimbow (beklometazon dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopirionium) (BDP/FF/G) z beklometazonem w średniej dawce/formoterolem (BDP/FORM). Istotnie statystycznie różnice na korzyść BDP/FF/G vs BDP/FF odnotowano m.in.: dla punktów końcowych dotyczących: zmniejszenia ryzyka wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby oraz poprawy średniego porannego i wieczornego PEF (szczytowy przepływ wydechow) po 52 tygodniach terapii. Dla parametru PEF różnica między grupami nie osiągnęła przyjętej istotności klinicznej. W analizie klinicznej przedstawiono również wyniki badań dotyczących stosowania kortykosteroidów wziewnych w średnich dawkach z długo działającym β2-agonistą w połączeniu z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (tiotropium, TIO) lub lekiem przeciwleukotrienowym (montelukast), czyli schematy ICS/LABA + LAMA oraz ICS/LABA + LTRA. Dla niektórych parametrów uzyskano wartości istotnie statystycznie, np. większą poprawę w zmianie porannej wartości FEV1 po 48 tygodniach leczenia w grupie stosującej BUD/FF + montelukast w porównaniu do grupy BUD/FF. W badaniach TRIMARAN i Snowise 2013 oceniano kontrolę objawów astmy, m.in. za pomocą kwestionariusza ACQ (kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. Asthma Control Questionnaire)), jednak nie otrzymano istotnych statystycznie różnic między grupami (odpowiednio BDP/FF/G w porównaniu do BDP/FF oraz FP/SAL + montelukast vs FP/SAL). Należy jednak mieć na uwadze, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Badania włączone do analizy klinicznej nie umożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego, dlatego też wykonano porównanie jakościowe, co stanowi podstawowe ograniczenie tejże analizy. Ze względu na liczne różnice między badaniami, zestawienie wyników było możliwe tylko dla wybranych punktów końcowych, które dotyczyły częstości zaostrzeń astmy, parametrów czynności płuc (w tym zmiany FEV1 oraz PEF względem wartości początkowej) oraz oceny objawów astmy. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, roczny koszt stosowania produktu leczniczego Trimbow jest [REDACTED]. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała, że objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu wiązałoby się [REDACTED] Uwzględniono również odnalezioną pozytywną rekomendację refundacyjną, która wskazuje, na dostępność dodatkowej opcji możliwej do zastosowania w leczeniu astmy.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2021 z dnia 28 czerwca 2021 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór, 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. 180 dawek, kod EAN: 08025153008156 we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu leku. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Produkt Trimbow® czyli połączenie beklometazon/formoterol/glikopirionium oferuje dodatkową opcję leczenia glikokortykosteroidem wziewnym w średniej dawce (ICS), długo działającym agonistą receptorów beta2 (LABA) i długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA) w pojedynczym inhalatorze. Refundacja Trimbow® jest klinicznie uzasadniona i rekomendowana przez GINA 2021 i NICE 2021. Włączenie ocenianego produktu leczniczego do rutynowej praktyki klinicznej stwarza możliwości terapeutyczne, pozwalając na zwiększenie kontroli astmy nawet u najcięższej chorych. Koszt leczenia produktem Trimbow® nie powinien jednak przekraczać kosztu najtańszego obecnie refundowanego schematu, uwzględniającego ICS w średniej lub dużej dawce, LABA oraz LAMA, stosowanych odrębnie lub produktach złożonych.

3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna, katalog A
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	199.4 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK

3.1.2.2. **Ocena analityków Agencji**

Wnioskowane wskazanie

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

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt Trimbow w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu otwartego leków dostępnych w aptece na receptę z odpłatnością pacjenta na poziomie 30%. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji, tj. miesięczny koszt terapii tym lekiem, przy uwzględnieniu 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, wynoszącego w 2024 r. 4 300 zł.

Powyższe jest spójne z widniejącym na Obwieszczeniu MZ poziomem odpłatności leku Trimbow w niższej dawce (87+5+9 mcg) dostępnego w ramach refundacji aptecznej we wskazaniach:

- Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych;
- Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Należy mieć również na uwadze, że lek Trimbow jest wydawany bezpłatnie pacjentom powyżej 65 roku życia (katalog D2). Uwzględniając powyższe, w przypadku objęcia refundacją leku Trimbow (172+ 5+ 9 mcg) w ramach wnioskowanego wskazania jest wysoce prawdopodobnym, że również będzie on dostępny bezpłatnie w populacji 65+.

Grupa limitowa

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

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowana cena zbytu netto (CZN) leku Trimbow wynosi

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

ICD-10: J45 – astma oskrzelowa, J46 – stan astmatyczny

Astma jest chorobą heterogenną, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Definiuje się ją na podstawie występujących w wywiadzie objawów ze strony układu oddechowego, takich jak świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, które zmieniają się w czasie i nasileniu, wraz ze zmiennym ograniczeniem przepływu powietrza wydechowego.

Źródło: GINA 2024

Rokowanie

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

Źródło: OT.4230.9.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Aktualnie oceniany produkt leczniczy nie jest refundowany. Poniżej przedstawiono informację dla technologii alternatywnych oraz aktualnie refundowanego produktu leczniczego Trimbow w dawce średniej w innym wskazaniu tj. leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Według danych NFZ w latach 2021-2024 liczebność dorosłych pacjentów, u których zrefundowano produkt leczniczy Enerzair Breezhaler w ocenianym wskazaniu stopniowo wzrastała i wyniosła ok. 1,7 tys. Pacjentów w 2024 r.

Z uwagi na fakt, że tiotropium nie jest refundowane we wskazaniu astma, nie było możliwe pozyskanie danych z bazy NFZ i tym samym nie była możliwa ocena liczebności pacjentów, którzy stosują wysokie dawki ICS + LABA oraz Tio. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem astma (ICD-10: J45-46) oraz u których zrealizowano receptę na wybrane produkty leczniczego w okresie 2021 r. – 2024 r. (źródło: baza SWIAD, baza LEK)

Pacjenci (unikalne id)		2021	2022	2023	2024
u których zrefundowano produkt leczniczy Enerzair Breezhaler , proszek do inhalacji w kaps. tw., 114+46+136 µg (GTIN: 07613421044596)	≥ 18 lat	3	754	1309	1676
	18-64 lata	0	378	600	722
	≥ 65 lat	3	378	726	971
u których zrefundowano produkt leczniczy Trimbow , aerozol inh., roztwór, 87+5+9 µg/dawkę inhalacyjną, (GTIN: 08025153008156) oraz w tym samym roku sprawozdano kod ICD-10: J45 wraz z podkodami lub J46*	≥ 18 lat	6372	14002	25243	31941
	18-64 lata	1668	4188	7247	8809
	≥ 65 lat	4797	9944	18286	23458
u których zrefundowano produkty lecznicze zawierające skojarzenie ICS+LABA (wysokie dawki)** oraz w tym samym roku sprawozdano kod ICD-10: J45 wraz z podkodami lub J46*	≥ 18 lat	241985	258358	281161	252533
	18-64 lata	141804	147326	152893	133868
	≥ 65 lat	148826	154720	161246	141215

* Id pacjentów z bazy SWIAD zostało dopasowane do id pacjentów z bazy LEK

** Substancje czynne: Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus, Fluticasoni propionas + Salmeterolum, Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus, Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus GTIN: 07613421047047, 05909991274955, 05909991535797, 05909991034894, 05909991448547, 05909991447632, 05909991137625, 05906720534687, 05900411004756, 05900411004770, 05909991136963, 05909991403966, 08025153006800, 05909991245696, 05903060620995, 05909991383657, 05909991034931, 05909990907113, 05909990832620, 05909990873241, 05909991079055, 05909991477592

Eksperci kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. W otrzymanych od ekspertów odpowiedziach wskazano, że obecna liczba chorych w Polsce w ocenianym wskazaniu wynosi ok. 35-40 tys. Pacjentów, co zarazem stanowi ok. 10% ogólnej populacji chorych na astmę. Natomiast jeśli chodzi o odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to:

- w pierwszym roku ok. 80% populacji,
- w drugim roku ok. 70% populacji.

Oznacza to, że w pierwszym roku oceniana technologia mogłaby być zastosowana u 28 tys. do 32 tys. pacjentów, natomiast w drugim roku u 24,5 tys. do 28 tys. pacjentów.

Tabela 5. Dane epidemiologiczne pozyskane od ekspertów klinicznych

Ekspert	
Prof. dr hab. n.med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 35-40 tys. pacjentów w Polsce, co stanowi ok. 10% populacji ogólnej chorych na astmę.
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	• I rok – Ok. 80% populacji • II rok – Ok. 70% populacji

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (<https://pta.med.pl/>),
- Global Initiative For Asthma (<https://ginasthma.org/2024-report/>),
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>),
- Koordynowana Opieka Zdrowotna (<https://koordynowana.nfz.gov.pl/>),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>),
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.
- Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 18.02.2025 r. oraz 7.03.2025 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych z ostatnich 5 lat.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 6 dokumentów dotyczących leczenia astmy: polskie PTA 2025 Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024 oraz PTA/PTChP 2024, międzynarodowe GINA 2024 oraz brytyjskie NICE 2024 BTS/SIGN 2024.

Wytyczne wskazują, iż w przypadku niekontrolowanej astmy u osób dorosłych mimo stosowania średnich i dużych dawek wGKS + LABA zalecane jest:

- Skojarzenie LABA + LAMA + wGKS, (PTA 2025, Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024, GINA 2024, PTA/PTChP 2024),
- przy dalszym braku poprawy dodatkowo do LABA + LAMA + wGKS włącza się:
 - LTRA (PTA 2025, Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024),
 - leczenie biologiczne (PTA 2025, Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024, GINA 2024),

- dGKS (PTA 2025)
 - alternatywnie można dołączyć azytromycynę (Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024)
 - skierowanie pacjenta do placówki specjalizującej się w leczeniu astmy (NICE 2024, BTS/ SIGN 2024
- ocena fenotypu astmy (PTA 2025, Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024, GINA 2024).

Zarówno wytyczne międzynarodowe GINA 2024 jak i wytyczne polskie (PTA 2025 i Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024, PTA/PTChP 2024) zalecają stosowanie połączenia: wGKS + LABA + LAMA zawartego w preparacie Trimbow w przypadku niekontrolowanej astmy i braku poprawy po uprzednim leczeniu preparatami ze średnimi i dużymi dawkami wGKS + LABA. W przypadku dalszego braku poprawy polskie wytyczne mówią o dodatkowym dołączeniu LTRA i leczeniu biologicznym (też wg GINA). Natomiast LTRA zgodnie z wytycznymi GINA 2024 może być włączana już na etapie astmy łagodnej. W wytycznych Koordynowana Opieka Zdrowotna proponowane jest również dołączenie azytromycyny, a PTA 2025 dGKS.

Odnalezione wytyczne PTA/PTChP 2024 podkreślają, że u dorosłych pacjentów z niekontrolowanym przebiegiem astmy mimo leczenia średnimi, a następnie wysokimi dawkami ICS + LABA rekomendowany schemat leczenia to dodanie LAMA, najlepiej w jednym inhalatorze z ICS i LABA. Wytyczne wskazują, że terapia ta powinna być stosowana w pierwszej kolejności zamiast alternatywnych metod takich jak zwiększanie dawki ICS, dodawanie LTRA, dodawanie SABA, doustnych glikokortykosteroidów czy leczenia biologicznego.

Najważniejsze informacje zawarte w wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTA 2025 (polskie)	Standardy diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych: Astma trudna do kontroli dotyczy przypadków, gdy pacjent nie odpowiada satysfakcjonująco na leczenie za pomocą umiarkowanych lub wysokich dawek wGKS + LABA albo wymaga stałego leczenia dGKS. Astmę trudną do kontroli należy również podejrzewać, gdy utrzymanie wysokich dawek wGKS lub leczenia podtrzymującego dGKS jest konieczne dla zachowania kontroli objawów i ograniczenia ryzyka zaostrzeń. U takich chorych konieczna jest ponowna weryfikacja rozpoznania astmy, a także wykluczenie innych przyczyn niewystarczającej kontroli choroby np. obecności lub złej kontroli chorób współistniejących (przewlekłe zapalenie zatok, choroba refluksowa przełyku, otyłość, obturacyjny bezdech senny, depresja, stany lękowe) a także powtarzająca się ekspozycja na alergen(y) i/lub czynniki drażniące (w tym palenie). Należy również wykluczyć błędy w technice inhalacji, niestosowanie się do zaleceń czy wpływ działań niepożądanych i nadużywanie leków wziewnych, szczególnie SABA. W przypadku dalszego braku kontroli astmy po podawaniu wysokich dawek GKS + LABA następnie włącza się terapię LABA + LAMA + wGKS w jednym inhalatorze. Przy ciągłym braku poprawy do LABA + LAMA + wGKS w jednym inhalatorze włącza się leczenie dodatkowe np. LTRA, dGKS lub leczenie biologiczne. <i>Siła zaleceń: nie przedstawiono</i>
Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024 (polskie)	Wytyczne konsultantów krajowych dot. diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej: Jeśli chodzi o leki stosowane w astmie to w leczeniu podtrzymującym (odnosi się do częstotliwości i regularności stosowania leków) wymienia się leki, które powinny być stosowane ciągle (również podczas braku objawów astmy). Są to: wGKS, wGKS + LABA, wGKS + LABA + LAMA, LTRA, leki biologiczne. Natomiast ze względu na stopień kontroli choroby astma umiarkowana definiowana jest jako kontrolowana za pomocą leczenia 3 lub 4 stopnia, a w przypadku astmy ciężkiej konieczne jest leczenie 5 stopnia lecz mimo jego stosowania astma może pozostawać niekontrolowana. Terapia 4 stopnia oznacza w leczeniu pierwszego wyboru regularne stosowanie formoterolu + wGKS w średnich dawkach oraz doraźnie formoterolu + wGKS w małych dawkach. Leczeniem alternatywnym pozostaje wGKS w średnich lub wysokich dawkach + LABA. Inne opcje to dołączanie LAMA lub LTRA i wGKS w dużych dawkach. Natomiast w stopniu 5 terapią pierwszego wyboru jest ocena fenotypu astmy i leczenie biologiczne, LAMA oraz rozważenie dołączenia LABA + wGKS w dużych dawkach. Leczeniem alternatywnym jest dołączenie azytromycyny lub LTRA. <i>Siła zaleceń: nie przedstawiono</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne zagraniczne	
GINA 2024 (międzynarodowe)	Wstępne leczenie u osób dorosłych z postawioną diagnozą astmy: W przypadku codziennych objawów astmy oraz budzenia się w nocy z tego powodu co najmniej raz w tygodniu i dodatkowo osłabionej czynności płuc preferowanym leczeniem wstępnym jest terapia podtrzymująca oraz doraźna średnimi dawkami wGKS + formoterol (MART) (jakość dowodu D). Należy jednak zwrócić uwagę, że preparat Trimbow w leczeniu doraźnym stosowany wraz z salbutamolem może mieć mniejsze korzyści niż wGKS + formoterol. Alternatywne leczenie w tej sytuacji to: średnie lub duże dawki wGKS + LABA (jakość dowodu D) i w razie potrzeby SABA lub tylko wGKS + SABA używane również w razie potrzeby. Przy czym istotne jest przestrzeganie codziennego leczenia podtrzymującego. Następną dostępną opcją jest stosowanie dużych dawek wGKS + SABA w razie konieczności (jakość dowodu A). Jednak stwierdzono, że przestrzeganie zaleceń jest mniejsze niż w przypadku skojarzonego leczenia wGKS + SABA. Jeśli astma nadal nie jest kontrolowana w wystarczającym stopniu, wówczas zaleca się dodać LAMA do wGKS + LABA. Spowoduje to łagodne usprawnienie funkcji płuc (jakość dowodu A), ale nie wpłynie na jakość życia i istotne zmiany w objawach. Jednak może zmniejszyć ryzyko zaostrzeń. Należy również odnieść się do oceny fenotypu i rozważyć duże dawki wGKS + formoterol ±anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4Ra, anty-TSLP. Natomiast w przypadku wyboru alternatywnej drogi leczenia również dodaje się LAMA, odnosi się do fenotypu i rozważa wysokie dawki wGKS + LABA ±anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4Ra, anty-TSLP. <i>Sila zaleceń:</i> <i>Poziom dowodów:</i> <i>A – dowody naukowe pochodzą z punktów końcowych dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych, które dostarczają spójnych wyników w populacji. Kategoria A wymaga odpowiedniej liczby badań obejmujących docelową liczbę pacjentów.</i> <i>B – dowody naukowe pochodzą z punktów końcowych badań interwencyjnych, które obejmują tylko ograniczoną liczbę pacjentów, analizę post-hoc lub analizę w podgrupie z randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz obejmujących randomizowane badania kliniczne. Ogólnie, kategoria B dotyczy dowodów naukowych pochodzących z kilku małych RCTs, które zostały przeprowadzone w populacji pacjentów, która różni się od populacji docelowej, której dotyczy rekomendacja lub otrzymane wyniki z badań nie są niespójne.</i> <i>C – dowody pochodzą z badań nierandomizowanych lub obserwacyjnych.</i> <i>D – kategoria ta jest stosowana w przypadkach, kiedy udzielenie wskazówek zostało uznane za wartościowe. Jednak literatura kliniczna dotycząca tematu była niewystarczająca, aby uzasadnić umieszczenie w jednej z pozostałych kategorii. Jest to opinia panelu ekspertów opierająca się na doświadczeniu klinicznym lub wiedzy.</i>
NICE 2024 (brytyjskie)	Leczenie astmy u dorosłych: Astmą niekontrolowaną pozostaje choroba, w przebiegu której pojawiają się zaostrzenia wymagające stosowania dGKS i/lub niezbędne jest stosowanie inhalatora łagodzącego objawy 3 lub więcej razy w tygodniu lub też co najmniej 1 raz w tygodniu objawy astmy wybudzają ze snu. Wówczas zaleca się do średniej dawki wGKS+ LABA dołączyć LTRA lub LAMA (lub oba) + SABA jeśli to konieczne. Jeśli mimo zmiany dawki wGKS na wysoką, astma nadal nie jest kontrolowana, wówczas zaleca się odesłać pacjenta do ośrodka specjalizującego się w opiece nad chorymi na astmę. <i>Sila zaleceń: nie przedstawiono</i>
BTS/SIGN 2024 (brytyjskie)	Leczenie astmy u dorosłych: Astma opisywana jest jako niekontrolowana w sytuacji zaostrzeń wymagających podawania dGKS albo używania inhalatora łagodzącego objawy minimum 3 razy w tygodniu lub też budzenia się w nocy z powodu objawów 1 lub więcej razy w ciągu tygodnia. Jeśli te objawy utrzymują się mimo stosowania wysokich dawek wGKS, wówczas zalecane jest skierowanie pacjenta do placówki medycznej specjalizującej się w leczeniu astmy. <i>Sila zaleceń: nie dotyczy</i>

Skróty: BTS – British Thoracic Society, dGKS – doustne glikokortykosteroidy, GINA – Global Initiative For Asthma, LABA – długo działające beta2-mimetyki (ang. long acting beta agonist), LAMA – długo działający antagonist receptoru muskarynowego (ang. long-acting muscarinic antagonists), LTRA – leki przeciwleukotrienowe (ang. leukotriene receptor antagonist), MART – terapia podtrzymująca i doraźna (ang. maintenance and reliever therapy), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, POZ – Podstawowa opieka zdrowotna; PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne, SABA – krótko działające β2-mimetyki (ang. short acting beta2-agonists), SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network, wGKS – wziewne glikokortykosteroidy.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania AWA otrzymano opinie eksperta klinicznego oraz przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Przewodniczący Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę i Przewlekłe Obturacyjne Choroby Płuc wskazał, że duszność jest najbardziej dokuczającym objawem oraz im wyższy stopień astmy tym częściej występuje uczucie duszności i więcej leków należy podać choremu aby był w stanie normalnie oddychać. Pacjenci z objawami duszności i kaszlu w ciągu dnia oraz doświadczający nocnych wybudzeń co najmniej raz w tygodniu

mogą mieć atak w każdym momencie aktywności dziennej lub nocnej. Charakteryzuje tą grupę zwiększona ilość zaostrzeń choroby, niekiedy kończących się wizytą w SOR lub hospitalizacją.

Konsultant Wojewódzka w dziedzinie alergologii podkreśliła natomiast, że aktualnie stosowane leczenie w astmie z niewystarczającą kontrolą objawów po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku to ICS + LABA + LAMA. Przy czym technologią ocenianą jako najskuteczniejsza jest Enerzair Breezhaler, natomiast najtańszą – ICS + LABA + LAMA złożone z kilku inhalatorów.

Zarówno przez eksperta klinicznego jak i przedstawiciela pacjentów zostały uwypuklone liczne ograniczenia związane z obecnie dostępnym leczeniem takie jak: brak systematycznego stosowania przez chorych terapii potrójnej złożonej z kilku inhalatorów, odstawianie ICS bez kontroli lekarskiej, trudności z obsługą różnych typów inhalatorów, niski compliance i adherence. Problem z obsługą inhalatorów kapsułkowych – wiele czynności do wykonania podczas obsługi inhalatora, co może być uciążliwe. Trudność z osiągnięciem odpowiedniego szczytowego przepływu wydechowego podczas obsługi inhalatorów proszkowych, co może być przyczyną zmniejszenia dawki uwolnionej z inhalatora i spadkiem depozycji płucnej.

Jako rozwiązanie dla powyższych problemów zaproponowano:

- Programy edukacyjne dla pacjentów dotyczące szkoleń z technik inhalacji oraz stosowanie nowoczesnych inhalatorów
- „Propagowanie wiedzy nt. technik inhalacyjnych, a także wagi compliance i adherence pacjentów przez pracowników ochrony zdrowia.” – Prof. dr hab. n.med. Ewa Czarnobilska
- „Zastosowanie terapii trójkowej (steryd wziewny plus 2 leki rozszerzające oskrzela np. TRIMBOW 172/5/9) mogłoby zapobiec odstawianiu niechętnych przez chorych sterydów wziewnych i poprawić jakość życia chorych – zmniejszając objawy choroby i chroniąc pacjentów przed zaostrzeniem astmy.” – Dr hab. n. med. Piotr Dąbrowiecki.

Tabela 7. Stanowisko Konsultanta Wojewódzkiego

Ekspert		Prof. dr hab. n.med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii		
Epidemiologia w ocenianym wskazaniu		Obecna liczba chorych to ok. 35-40 tys. pacjentów w Polsce, co stanowi ok. 10% populacji ogólnej chorych na astmę. Natomiast odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to: • I rok – Ok. 80% populacji • II rok – Ok. 70% populacji Spadek odsetka wynika z tego, iż astma jest chorobą o zmiennym przebiegu (są okresy remisji, kiedy chory praktycznie nie odczuwa objawów). Z tego powodu część chorych może potencjalnie odstawić lek w przypadku nasilenia objawów choroby. To zjawisko jest dość częste w populacji chorych na astmę.		
Istotne klinicznie punkty końcowe oraz minimalna różnica odczuwalna przez chorego		• Zmiana FEV₁ – Poprawa o 20% w badaniach krótkoterminowych (trwających tygodnie), poprawa o 15% w badaniach długoterminowych (≥ 1 roku) • Zmniejszenie rocznego wskaźnika zaostrzeń – Redukcja o 20-40% dla danego schematu leczenia • Asthma Control Questionnaire – Obniżenie punktacji o 0,5 pkt. • Asthma Control Test – Obniżenie punktacji o 3 pkt. u dorosłych		
Aktualnie stosowane technologie medyczne wraz z odsetkiem pacjentów stosujących obecnie oraz zmiany w przypadku refundacji ocenianej technologii medycznej	Skojarzenie/produkt leczniczy	Enerzair Breezhaler (technologia najskuteczniejsza)	ICS + LABA + LAMA złożona z kilku inhalatorów (technologia najtańsza)	Trimbow (technologia oceniana)
	Odsetek pacjentów aktualnie stosujących	10 – 15%	85 – 90%	0%
	Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Trimbow	2 – 4%	30 – 45%	51%-68%

Ekspert	Prof. dr hab. n.med. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii
Leczenie alternatywne dla ocenianego leku z zastosowaniem formoterolu z ICS w połączeniu z terapią dodatkową lub jako dowolne połączenie ICS + LABA również w połączeniu z terapią dodatkową	<i>Jednak w ścieżce preferowanej jest wskazane połączenie ICS + formoterol.</i>
Odniesienie się do innego sterydu w połączeniu z formoterolem, np. budensonidu w terapii alternatywnej jako połączeniu ICS z formoterolem	<i>Dopuszczalne jest odniesienie się także do połączenia budesonid z formoterolem.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Brak systematycznego stosowania przez chorych terapii potrójnej złożonej z kilku inhalatorów – problemy z odstawianiem ICS, problemy z obsługą różnych typów inhalatorów, niski compliance i adherence w przypadku tego typu terapii. Trudność obsługi inhalatorów kapsułkowych – wiele czynności do wykonania podczas obsługi inhalatora, co może być uciążliwe dla pacjentów. Trudność z wygenerowaniem odpowiedniego szczytowego przepływu wdechowego podczas obsługi inhalatorów proszkowych, co może być związane ze zmniejszeniem dawki uwolnionej z inhalatora i spadkiem depozycji płucnej.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Programy edukacyjne dla pacjentów dotyczące szkoleń z technik inhalacji. Propagowanie wiedzy nt. technik inhalacyjnych, a także wagi compliance i adherence pacjentów przez pracowników ochrony zdrowia.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Zastosowanie produktu niezgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, np.: u chorych, którzy aktualnie nie przyjmują leczenia LABA + wysoka dawka ICS lub nie przebyli zaostrzenia astmy w poprzednim roku.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Subpopulacja chorych na astmę z utrwaloną obturacją oskrzeli. W tej podgrupie chorych poprawa parametrów funkcji płuc, a także redukcja wskaźnika ciężkich zaostrzeń astmy była silniej wyrażona niż w całej populacji ocenianej w badaniach klinicznych. Inne grupy chorych, gdzie odpowiedź na lek była silniej wyrażona niż w całej populacji ocenianej w badaniach klinicznych to: chorzy płci męskiej, chorzy z BMI < 25kg/m², chorzy z jednym zaostrzeniem w poprzednim roku, pacjenci nie palący, chorzy w wieku < 65 lat, chorzy z odwracalnością obturacji > 400 mL. Singh D et al. Eur Respir J. 2020; 56(3): 2000476</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Brak takich danych w badaniach klinicznych.</i>
Dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania ocenianej technologii, we wskazaniu podanym na początku formularza? Jeżeli tak, proszę podać ich bibliograficzne referencje poniżej.	<i>Virchow JC et al. Lancet 2019; 394(10210): 1737–49 Singh D et al. Eur Respir J. 2020; 56(3): 2000476 Kerstiens H. Lancet Respir Med. 2020 Oct;8(10):1000-1012. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30190-9 Gessner C. Respir Med. 2020 Dec;175:106186. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106186. Rekomendacje GINA 2024: www.ginaasthma.org 2024 Update on Position Statement by Experts from the Polish Society of Allergology and the Polish Respiratory Society on the Evaluation of Efficacy and Effectiveness of Single Inhaler Triple Therapies in Asthma Treatment https://www.mdpi.com/2543-6031/92/6/41 Braidó F. Sci Rep. 2025 Feb 4;15(1):4191. doi: 10.1038/s41598-025-88374-w.</i>
Inne uwagi	<i>-</i>

Tabela 8. Stanowisko Przewodniczącego Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę i Przewlekłe Obturacyjne Choroby Płuc

Przedstawiciel Pacjentów	Dr hab. n. med. Piotr Dąbrowiecki Przewodniczący Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę i Przewlekłe Obturacyjne Choroby Płuc
Najbardziej dotkliwe objawy u pacjentów z astmą, oraz u pacjentów objętych wskazaniem refundacyjnym z punktu widzenia chorego	Chorzy mający astmę często doświadczają objawów tj. duszności, kaszlu, świszczącego oddechu – to objawy choroby pojawiające się ze zmiennym nasileniem i o różnej sile. Duszność jest najbardziej dokuczającym objawem. Brak powietrza i uczucie duszenia się jest czymś trudnym do wyobrażenia przez osoby, które nie chorują na astmę. Im wyższy stopień astmy tym częściej występuje uczucie duszności i więcej leków należy podać choremu aby był w stanie normalnie oddychać. Połowa chorych na astmę jest w stanie zapanować nad chorobą stosując jedynie sterydy wziewne. Kolejna grupa ok. 20% to pacjenci, którzy stosują sterydy wziewne wraz z długodziałającymi agonistami receptorów beta-2. Następna ok. 10-15% to pacjenci, którzy wymagają długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, a jeśli dodatkowo mają zaostrzenia astmy powinni zastosować terapię trójkową tzn. długo działający agonista receptorów beta-2 plus średnie dawki kortykosteroidu wziewnego plus lek antycholinergiczny – tzw. terapię trójkową. Pacjenci spełniający kryteria zastosowania TRIMBOW 172/5/9 to chorzy z objawami duszności i kaszlu w ciągu dnia oraz doświadczający nocnych wybudzeń co najmniej raz w tygodniu. To osoby żyjące pod dyktando choroby – mogące mieć ataki w każdym momencie aktywności dziennej lub nocnej. Charakteryzuje tę grupę zwiększona ilość zaostrzeń choroby, która powoduje, że nasila się stopień uszkodzenia sprawności wentylacyjnej płuc. W trakcie zaostrzeń choroby muszą stosować wysokie dawki sterydów wziewnych a dane naukowe (GINA 2024) wskazują, że wysokie dawki sterydów wziewnych mogą powodować (przy długotrwałym stosowaniu) podobne objawy jak sterydy systemowe. Zdarza się, że tacy pacjenci mają zaostrzenia astmy kończące się wizytą w SOR lub hospitalizacją. Aby zapobiec ciężkiemu zaostrzeniu chorzy muszą przyjmować doustne sterydy – leki ratujące życie, ale wywołujące liczne działania niepożądane.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	- Chorzy na astmę nie lubią stosować sterydów wziewnych z obawy przed ich działaniami niepożądanymi. Dlatego większość chorych nie stosuje się do zaleceń lekarskich i samodzielnie rezygnuje z terapii sterydami wziewnymi. Leki rozszerzające oskrzela stosowane bez osłony sterydami wywołują zjawisko tachyfilaksji i z czasem działają coraz słabiej, a chorzy doświadczają niepotrzebnych zaostrzeń choroby. To zjawisko jest bardzo niebezpieczne dla chorych i zwiększa koszty opieki nad pacjentami. - Nieumiejętne stosowanie leków wziewnych przez chorych na astmę. To powoduje, że chory i lekarz mają poczucie prowadzenia terapii, ale zamiast zmniejszenia objawów astmy, te nie mijają, co budzi wątpliwości chorych i lekarzy co do rozpoznania lub jest powodem stosowania wysokich dawek sterydów wziewnych. Zgodnie z zaleceniami lekarz wraz z pacjentem powinien wybrać inhalator optymalny dla chorego. Najlepiej byłoby aby leki przeciwzapalne i rozszerzające oskrzela chory otrzymał z jednego inhalatora (3 w jednym). Wykazano że stosowanie wielu inhalatorów wymagających różnych sposobów inhalacji niekorzystnie wpływa na wyniki terapii.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	- Zastosowanie terapii trójkowej (steryd wziewny plus 2 leki rozszerzające oskrzela np. TRIMBOW 172/5/9) mogłoby zapobiec odstawianiu nieulubianych przez chorych sterydów wziewnych i poprawić jakość życia chorych – zmniejszając objawy choroby i chroniąc pacjentów przed zaostrzeniem astmy. - Zastosowanie leków wziewnych z nowoczesnych inhalatorów np. technologia Modulate, ułatwia naukę inhalacji i gwarantuje dużą depozycję leku w płucach, co poprawia efektywność terapii.
Aspekty choroby odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	- Zmniejszenie objawów duszności i kaszlu w przebiegu astmy. - Zmniejszenie ilości i jakości zaostrzeń choroby. - Poprawa drożności oskrzeli w badaniu spirometrycznym. - Nowa technologia pozwala na łatwiejsze przyjęcie leku wziewnego – zapewniając wyższą depozycję płucną.
Problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie dostrzegam problemów w związku ze stosowaniem TRIMBOW 172/5/9 w postaci aerozolu. Terapia łączona z zastosowaniem sterydu wziewnego wraz z 2 lekami rozszerzającymi oskrzela przynosi ewidentne korzyści dla chorych – zmniejszenie objawów astmy i chroni przed zaostrzeniami mogącymi być dla chorych bardzo niebezpieczne.
Inne uwagi	Brak uwag.

Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index), FEV – natężona objętość wydechu (ang. forced expiratory volume), GINA – Global Initiative For Asthma, ICS – glikokortykosteroidy, LABA – długo działające beta2-mimetyki (ang. acting beta agonist), LAMA – długo działający antagonist receptoru muskarynowego (ang. long-acting muscarinic antagonists), SOR – Szpitalny Oddział Ratunkowy.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2025.23), obecnie finansowane są ze środków publicznych w Polsce w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku następujące leki (w ramach wykazu A1.):

- Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum + Mometasoni furoas,
- Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus,
- Fluticasoni propionas + Salmeterolum,
- Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus,
- Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus,
- Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronium,
- Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus.

Substancje te są refundowane w preparatach dostępnych w ramach dwóch grup limitowych:

- 199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi
- 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach.

Warto zaznaczyć, że aktualnie refundowany jest produkt leczniczy Trimbow w dawce średniej (Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronium, Trimbow, aerozol inh., roztwór, 87+5+9 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj. a 180 daw., GTIN: 08025153008156) we wskazaniach:

- Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych;
- Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny oraz tiotropium	„Według światowych wytycznych kolejny etap strategii terapeutycznej powinien opierać się na dodaniu LAMA, odniesieniu się do oceny fenotypu, rozważeniu podtrzymującej dużej dawki ICS-formoterolu oraz dodaniu $\pm$anty-IgE, anty-IL5/5R, anty-IL4Ra, anty-TSLP. Natomiast polskie rekomendacje sugerują powrót do uprzednio stosowanego leczenia i rozważenie innych opcji terapeutycznych lub konsultację w ośrodku specjalistycznym. W stanowisku brytyjskim następne etapy leczenia opierają się na dodaniu LABA, następnie przejściu na schemat MART, kolejny krok to zwiększenie dawki ICS, a ostatni etap opiera się na zwiększeniu dawki ICS do dużej dawki podtrzymującej lub dodanie dodatkowego leku (art. LAMA).” „Produkt Trimbow® pMDI (172 μg + 5 μg + 9 μg) składa się z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA), dużych dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) oraz długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (LAMA).” „Przyjęto, że odpowiednim komparatorem dla leku Trimbow® pMDI (172 μg + 5 μg + 9 μg) będzie produkt złożony z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego (LABA + ICS) – beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny pMDI w połączeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA) – tiotropium.”	Wybór niepełny. W zakresie komparatorów zasadnym jest uwzględnienie terapii MART, obejmującej formoterol (LABA), wysoką dawkę ICS – także innego niż beklometazon, oraz LAMA, z zastosowaniem także innych inhalatorów, niż inhalator ciśnieniowy (pMDI).
Indakaterol + glikopirionium + mometazonu furoinian	„Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Trimbow® pMDI (172 μg + 5 + 9 μg) może być stosowany w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Ponadto, jak zaznaczono w ChPL Trimbow® pMDI (172 μg + 5 μg + 9 μg), wnioskowany lek można zastosować jedynie u pacjentów którzy otrzymywali wcześniej produkt złożony z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego”. „Produkt Enerzair Breezhaler® również składa się z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) – indakaterolu, długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (LAMA) – glikopirionium bromek oraz dużych dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) -mometazonu furoinian. Ponad to, Enerzair Breezhaler® wskazany jest do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku. Ze względu na powyższe podobieństwa względem Trimbow® pMDI (172 μg + 5 μg + 9 μg) przyjęto, że preparat Enerzair Breezhaler® jest odpowiednim komparatorem dla leku Trimbow® pMDI (172 μg + 5 μg + 9 μg).”	Brak uwag.

Wybór powyższych komparatorów został uznany za prawidłowy, jednakże niepełny. Pominięto inne połączenie leków, które również obejmuje preferowaną terapię MART z zastosowaniem formoterolu, tj. budesonid + formoterol + tiotropium, które (poza składową LAMA) również jest refundowane we wskazaniu klinicznym „Astma” w grupie 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach. Analogicznie, jak połączenie beklometazonu + formoterolu (oraz nierefundowane tiotropium).

Rozważano uwzględnienie antagonisty receptorów leukotrienowych, tj. refundowanego w leczeniu astmy montelukastu, jako zamiennika dla LAMA w połączeniach w ramach terapii trójkowej. Wnioskodawca informuje, że LTRA jest wymieniane jedynie jako strategia dopuszczalna, jednak nie dająca wielkich korzyści i wiążąca się z ryzykiem powikłań psychiatrycznych oraz, że mechanizm działania LTRA i LAMA jest zupełnie odmienny. W oparciu o dodatkowe wyjaśnienia wnioskodawcy oraz opinię eksperta klinicznego, odstąpiono od przeprowadzenia tego porównania.

Powyższe popierają opinie ankietowanego eksperta – prof. Ewa Czarnobilska. Stwierdziła ona, że leczeniem alternatywnym dla ocenianej technologii są preparat Enerzair Breezhaler oraz terapia ICS + LABA + LAMA złożona z kilku inhalatorów, przy czym dopuszczalne jest zastosowanie połączenia budesonidu + formoterolu.

Wnioskodawca motywuje swój wybór komparatorów i nierozpatrywanie połączenia budesonid + formoterol zastosowaniem innego rodzaju inhalatora. Wnioskowany preparat leczniczy to inhalator pMDI, a połączenie budesonid + formoterol jest dostępne wyłącznie w postaci inhalatorów suchego proszku (ang. dry powder inhalers, DPI). W opinii wnioskodawcy, stanowi to na tyle dużą różnicę w sposobie podania, że z tego względu pacjenci stosujący wcześniej inhalatory DPI najprawdopodobniej nadal będą kontynuować terapię tym samym typem inhalatora. W przypadku gdy pacjent ma trudność w koordynacji uruchomienia inhalatora z wykonaniem

wdechu, możliwe jest zastosowanie komory inhalacyjnej, tzw. spejsera, dzięki czemu pacjent może przyjąć lek krótką chwilę po uruchomieniu inhalatora i uwolnieniu z niego do komory inhalacyjnej, dawki leku. Zgodnie z ChPL Trimbow, „*jeśli pacjentom jest trudno zsynchronizować inhalację aerozolu z wdechem, mogą korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus*” (ChPL Trimbow). W związku z powyższym, nie ma istotnego uzasadnienia do ograniczania puli komparatorów wyłącznie do inhalatorów tego samego rodzaju, co lek wnioskowany, tj. inhalatorów ciśnieniowych.

W przypadku połączenia propionian flutykazonu + salmeterol zawiera w swoim składzie salmeterol tj. LABA, który różni się istotnie od formoterolu, który jest zastosowany w leku Trimbow. Formoterol w przeciwieństwie do salmeterolu jest LABA o szybkim początku działania, co pozwala go wykorzystywać zarówno w terapii podtrzymującej jak i w terapii ratunkowej. Wnioskodawca zaznacza również, że połączenie flutykazonu z salmeterolem w praktyce wyklucza możliwość stosowania preferowanego przez wytyczne GINA leczenia ratunkowego. Analitycy agencji przychylają się do argumentacji wnioskodawcy, adekwatną technologią alternatywną są skojarzenia zawierające formoterol.

W kontekście stosowania terapii obejmującej ICS + LABA + LAMA złożonej z kilku inhalatorów, analitycy Agencji przyjęli jako adekwatny komparator stosowanie 2 produktów leczniczych: leku złożonego z wysokiej dawki ICS + LABA w jednym inhalatorze, oraz dodatkowo LAMA w drugim inhalatorze. Uznano, że stosowanie 3 jednoskładnikowych produktów leczniczych jest niespójne z zaleceniami klinicznymi i jako mniej wygodne dla pacjenta, potencjalnie zmniejszające compliance.

Podsumowując, oprócz wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów, zasadnym jest uwzględnienie terapii MART, obejmującej formoterol (LABA), wysoką dawkę ICS – także innego niż beklometazon, oraz LAMA, z zastosowaniem także innych inhalatorów, niż inhalator ciśnieniowy (pMDI).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Trimbow pMDI (BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg) w leczeniu dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Kryteria selekcji badań pierwotnych przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	-
Interwencja	Trimbow pMDI (BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg)*	Preparat Trimbow podawany w innych dawkach niż w kryteriach włączenia. Preparat Trimbow podawany w innej postaci niż pMDI.	-
Komparatory	- BDP/FF pMDI w dawce 172/5 µg* plus Tio; - MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg**	- BDP/FF plus Tio; - MF/IND/G podawane w innych dawkach niż w kryteriach włączenia. BDP/FF podane w innej formie niż pMDI.	Wybór uznano za niepełny w oparciu o opinię eksperta ankietowanego przez Agencję, w ramach komparatorów powinny zostać uwzględnione wszystkie połączenia ICS/LABA + LAMA. Ponadto, uznano, że komparator może być podawany w innej formie niż pMDI (szczegóły: rozdz.3.6).
Punkty końcowe	Skuteczność: - zmiana porannego FEV₁ (przed podaniem terapii); - częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń; - zmiana szczytowego FEV₁; - zmiana porannego PEF; - czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia; bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane; - ciężkie zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	W zakresie skuteczności pominięto w kryteriach selekcji istotne klinicznie punkty końcowe tj. ocenę kontroli astmy mierzoną za pomocą skali ACQ oraz jakość życia pacjentów, którą można ocenić za pomocą dedykowanych kwestionariuszy AQLQ oraz SGRQ. Wyniki dla punktu końcowego ACQ zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy, natomiast nie przedstawiono wyników w zakresie jakości życia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	– Badania randomizowane z grupą kontrolną. – Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). – Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). – Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.	– Opisy przypadków. – Odpowiedzi/komentarze na badania. – Badania pogładowe. – Badania retrospektywne. – Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. – Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). – Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.	
Inne kryteria	-	-	-

* dawka dostarczona beklometazonu 172 µg odpowiada 200 µg dawki odmierzonej, dawka dostarczona formoterolu 5 µg odpowiada 6 µg dawki odmierzonej, dawka dostarczona glikopironium 10 µg odpowiada 9 µg dawki odmierzonej.

**dawka dostarczona mometazonu 36 µg odpowiada 160 µg dawki odmierzonej, dawka dostarczona indakaterolu 114 µg odpowiada 150 µg dawki odmierzonej, dawka dostarczona glikopironium 58 µg odpowiada 63 µg dawki odmierzonej.

Skróty: ACQ – kwestionariusz kontroli astmy (ang. Asthma Control Questionnaire), AQLQ – kwestionariusz jakości życia w astmie (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire), BDP/FF/G – dipropionian beklometazonu/fumaran formoterolu/bromek glikopironium, FEV₁ – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. Forced Expiratory Volume), MF/IND/G – furoinian mometazonu/ indakaterol/ bromek glikopironium, pMDI – Inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. pressurized metered-dose inhaler), PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow), SGRQ – Kwestionariusz Oddechowy Szpitala Św. Jerzego (ang. St. George's Respiratory Questionnaire), Tio – bromek tiotropium

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 13.09.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł, sposobie ich łączenia, wykorzystanych baz i czułości wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących astmy oraz skojarzenia BDP/FF/G. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.03.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie wtórne – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Braidó 2025 opublikowane po dacie złożenia wniosku, którego celem była ocena skuteczności beklometazonu/formoterolu/bromku glikopironium (BDP/FF/G) o średniej lub dużej dawce stosowanego w pojedynczym inhalatorze w porównaniu z innymi potrójnymi skojarzeniami u dorosłych pacjentów, u których astma nie jest kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w umiarkowanych lub wysokich dawkach i długo działających β₂-agonistów.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne z randomizacją porównującą:

- BDP/FF/G z BDP/FF + Tio (TRIGGER);
- MF/IND/G z SAL/FLU + Tio (ARGON);
- MF/IND/G z MF/IND lub SAL/FLU (IRIDIUM).

Badania ARGON oraz IRIDIUM zostały włączone w celu porównania interwencji z jednym z komparatorów tj. MF/IND/G. Uwzględnione badania nie pozwoliły jednak na przeprowadzenie porównania pośredniego między BDP/FF/G a MF/IND/G, wobec czego w analizie wnioskodawcy przedstawiono jedynie zestawienie wyników.

Dodatkowo uwzględniono jedno prospektywne badanie dot. efektywności praktycznej (Carpagnano 2024), oceniające wpływ zmiany leczenia ze skojarzenia ICS/LABA + LAMA¹ podawanego w osobnych inhalatorach na skojarzenie BDP/FF/G stosowanego w jednej inhalacji u dorosłych pacjentów (N=32) z ciężką, niekontrolowaną astmą (5 stopień wg wytycznych GINA) występującego przez co najmniej rok. Po 3-miesiącach od zmiany terapii na BDP/FF/G u pacjentów nie odpowiadających na leczenie ICS/LABA + LAMA odnotowano IS poprawę w zakresie kontroli choroby mierzonej za pomocą kwestionariusza ACT (ang. Asthma Control Test) oraz zmniejszenie średniego zużycia środka doraźnego.

Należy mieć na uwadze, że powyższe wskazanie nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej, bowiem odnosi się do pacjentów, u których włączono już terapię trójkową (szczegółowy opis badania został przedstawiony w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy).

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających wybrane kryteria włączenia.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań TRIGGER, ARGON oraz IRIDIUM.

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 3.3 AKL wnioskodawcy oraz AWA Enerazir Brezhaler nr OT.4230.3.2021)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
TRIGGER (Virchow 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Chiesi Farmaceutici	<u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe (221 ośrodków w 17 krajach), badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, podwójnie zaślepione względem BDP/FF, badanie otwarte (ang. open-label) względem BDP/FF + Tio. <u>Hipoteza:</u> – Brak dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio* – Superiority dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF** <u>Okres obserwacji:</u> 54 tyg. – faza run-in: 2 tyg. – faza interwencji: 52 tyg. <u>Interwencja:</u> BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg w dwóch inhalacjach, 2 razy dziennie, <u>Komparator:</u> BDP/FF + Tio w dawce 172/5 µg w dwóch inhalacjach, 2 razy dziennie + 2,5 µg dwie inhalacje, raz dziennie. <u>Leczenie ratunkowe:</u> Salbutamol podawany w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem, jednak nie mógł być podany w ciągu 6 godzin przed wizytą.	<u>Kryteria włączenia:</u> • Pacjenci w wieku 18–75 lat, • udokumentowana historia astmy trwającą co najmniej 1 rok przed badaniem przesiewowym i została ona zdiagnozowana przed ukończeniem 40. roku życia, • wymuszona objętość wydechuą pierwszosekundową (FEV₁) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela mniejsza niż 80% wartości należnej normy oraz zmiana FEV₁ o ponad 12% i ponad 200 ml po 10–15 minutach od inhalacji salbutamolu w dawce 400 µg, • niekontrolowana astma (ACQ-7≥1,5), • co najmniej jedno zaostrzenie wymagające leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w ciągu poprzednich 12 miesięcy, • pacjent otrzymywał stabilną dawkę wziewnego	<u>Pierwszorzędowy:</u> • zmiana porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) względem wartości wyjściowych w 26 tyg., • częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń astmy w 52 tyg. <u>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</u> • zmiana szczytowego FEV₁ w ciągu 3 godzin po podaniu dawki, • zmiana punktacji w kwestionariuszu ACQ-7, • odsetek pacjentów, którzy uzyskali MCID w kwestionariuszu ACQ-7 (spadek o ≥0,5 pkt) w 26 i 52 tyg., • zmiana porannego PEF w 26 tyg., • ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie AE (SAE) u wszystkich pacjentów otrzymujących co

¹ Budezonid (BUD)/FF + Tio (N=13), FF/wilanterol + Tio (N=8), BDP/FF + Tio (N=7), BUD/FF + Bromek aklidyny (N=4)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		kortykosteroidu plus długo działający β2-agonista przez co najmniej 4 tygodnie przed przystąpieniem do badania (duża dawka wziewnego kortykosteroidu). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - historia astmy niemal śmiertelnej lub wcześniejsze przyjęcie na oddział intensywnej terapii z powodu astmy, co mogłoby narazić pacjenta na ryzyko, - ciężkie zaostrzenie w ciągu 4 tygodni przed przystąpieniem do badania lub w okresie wstępnym, - jakakolwiek inna poważna choroba płuc, która mogłaby wpływać na oceny w badaniu, - obecni palacze lub byli palacze z 10 lub więcej paczkoletami narażenia lub którzy rzucili palenie 1 rok lub krócej przed badaniem przesiewowym, - obecne leczenie przeciwciałami monoklonalnymi lub innymi lekami biologicznymi; klinicznie istotne schorzenia układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowości laboratoryjne, - niestabilna choroba współistniejąca, która mogłaby mieć wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo. <u>Liczba pacjentów</u> Interwencja: N=571 Komparator: N=287	najmniej jedną dawkę badanego leku).
ARGON (Gessner 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG, Basel.	<u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe (prowadzone w 21 krajach w Ameryce Południowej, Europie, Meksyku, Azji i RPA), randomizowane, częściowo zaślepione badanie fazy IIIb <u>Hipoteza:</u> Non-inferiority dla I-rzędowego punktu końcowego (próg odrzucenia hipotezy non-inferiority wynosił -0,25 pkt w kwestionariuszu AQLQ-S) Dla reszty punktów końcowych superiority <u>Okres obserwacji:</u> 27 tyg. - faza run-in: 2 tyg. - faza interwencji: 24 tyg. - faza follow-up: 1 tyg. <u>Interwencja:</u> MF/IND/G w dawce 160/150/50 μg jeden raz dziennie, poprzez inhalator suchego proszku Breezhaler <u>Komparator:</u> SAL/FLU + Tio w dawce 500/50 μg (poprzez inhalator suchego proszku Accuhaler) 2 razy dziennie + 5 μg (poprzez inhalator suchego proszku RespiMat) 1 raz dziennie <u>Leczenie ratunkowe:</u> salbutamol / albuterol (SABA – krótkodziałający β2-agonista), lub zwiększenie dawki stosowanej terapii i/lub wdrożenie	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - astma zdiagnozowana co najmniej 6 mies. przed skринingiem, leczona średnimi lub wysokimi dawkami ICS/LABA, - FEV1 $< 85\%$ w.n. (wartości należnej) oraz wzrost FEV1 o co najmniej 12% (200 ml) po podaniu salbutamolu lub albuterolu lub pozytywny wynik testu prowokacyjnego oskrzeli w ciągu ostatnich 5 lat, - pacjenci objawowi w momencie rozpoczęcia badania (ACQ-7 $\geq 1,5$ pkt) pomimo stosowania średnich lub wysokich dawek ICS/LABA, ≥ 1 zaostrzenie astmy wymagające wizyty lekarza, wizyty na izbie przyjęć lub hospitalizacji oraz ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 3 dni w ciągu 12 mies. przed skринingiem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - palenie tytoniu liczone jako > 20 paczkolet w wywiadzie,	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - zmiana wyniku jakości życia oceniona kwestionariuszem AQLQ-S w 24 tyg. względem wartości wyjściowej. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - zmiana względem wartości wyjściowych punktacji ACQ-7 oraz AQLQ-S, - odsetek pacjentów, którzy uzyskali MCID w kwestionariuszach AQLQ-S oraz ACQ-7 (spadek o $\geq 0,5$ pkt) w ciągu 24 tyg., - zmiana względem wartości wyjściowych parametrów spirometrycznych po 24 tyg. tj.: - t-FEV₁, - FVC, - FEF_{25-75%}, - ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie AE (SAE) u wszystkich pacjentów

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	terapii dodatkowej (add-on), obejmującej doustne kortykosterydy, leczenie biologiczne, teofilinę, leki przeciwleukotrienowe lub inne zgodnie z lokalnymi wytycznymi (step-up) lub zmniejszenie dawki lub wycofanie terapii doustnymi kortykosteroidami lub Tio (w ramieniu SAL/FLU+Tio). Dostosowanie dawki ICS oraz LABA nie było dozwolone.	- POChP lub inna przewlekła choroba płuc, - zespół długiego QT lub wydłużony odstęp QTc w wywiadzie, - zaostrenie astmy wymagające wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 6 tyg. od skriningu, - infekcja dróg oddechowych lub klinicznie istotne pogorszenie astmy w ciągu 4 tyg. przed skriningiem lub pomiędzy w okresie run-in, - klinicznie istotne choroby współistniejące (m.in. jaskra, zaćma i złamanie kruchości). <u>Liczba pacjentów: N=951</u> Interwencja: N=476 Komparator: N=475	otrzymujących co najmniej jedną dawkę badanego leku). <u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u> - zaostrenia astmy, - jakość życia mierzona kwestionariuszem SGRQ, - PEF.
IRIDIUM (Kerstjens 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG, Basel.	<u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe (prowadzone w 41 krajach w Ameryce Południowej, Kanadzie, Europie, Azji i RPA), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy III <u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> 57 tyg. - Faza screening: 2 tyg. - faza run-in: 2 tyg. - faza interwencji: 52 tyg. - faza follow-up: 30 dni <u>Interwencja:</u> MF/IND/G w dawce 160/150/50 µg raz dziennie, poprzez inhalator suchego proszku Breezhaler <u>Komparator:</u> SAL/FLU w dawce 500/50 µg (poprzez inhalator suchego proszku Diskus) 2 razy dziennie <u>Leczenie ratunkowe:</u> Salbutamol (100 µg) / albuterol (90 µg) podawane za pomocą inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-75 lat; - astma zdiagnozowana co najmniej 1 rok przed skriningiem, - FEV₁ <80% w.n. (wartości należnej) oraz wzrost FEV₁ o co najmniej 12% (200 ml) po podaniu salbutamolu lub albuterolu, - pacjenci objawowi w momencie rozpoczęcia badania (ACQ-7 ≥1,5 pkt), ≥1 zaostrenie astmy wymagające wizyty lekarza, wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 12 mies. przed skriningiem, - leczenie średnimi lub wysokimi dawkami ICS+LABA przez ostatnie 3 mies. oraz stabilna dawka ICS+LABA co najmniej 1 mies. przed skriningiem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - palenie wyrobów tytoniowych w ciągu 6 mies. przed skriningiem lub historia palenia dłuższa niż 10 paczkolet - przewlekła choroba płuc inna niż astma; - zaostrenie astmy wymagające wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 6 tyg. od skriningu; - infekcja dróg oddechowych lub pogorszenie astmy w ciągu 4 tyg. przed skriningiem lub w okresie run-in; - klinicznie istotne choroby współistniejące.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - zmiana t-FEV₁ względem wartości wyjściowej w 26. tyg. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - MCID ACQ-7 (spadek ≥0,5 pkt), zmiana wyniku ACQ-7 i ACQ-5 w 26. oraz 52. tyg. względem wartości wyjściowej, - zmiana względem wartości początkowych parametrów spirometrycznych po 52 tyg. tj. - t-FEV₁, - PEF, - FVC, - FEF_{25-75%}, - ocena zaostrenia astmy, - zastosowanie terapii ratunkowej (nie zdefiniowano), - ocena nasilenia objawów, - jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S, - ocena profilu bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczba pacjentów: N=1 237 Interwencja N=619 Komparator: N=618	

* Ramię dodane do projektu badania w celach „porównawczych” bez formalnego testowania hipotez.

** Porównanie nie będące przedmiotem aktualnej oceny.

Skróty: ACQ – kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. Asthma Control Questionnaire), AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse event), AQLQ-S – ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire), $FEF_{25-75\%}$ – wskaźnik przepływowy, wynik jest podawany w litrach na sekund, pozwala na ocenę przepływu powietrza w drobnych oskrzelach (ang. Forced Expiratory Flow), FEV₁ – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. Forced Expiratory Volume), FVC – natężona pojemność życiowa (ang. Forced Vital Capacity), MF/IND – mometazonu furoinian/ indakaterol, PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. Peak Expiratory Flow), RWD – dane rzeczywiste (ang. real world data), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, SAL/FLU – salmeterol/ propionian flutykazonu

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane skale wykorzystane w badaniach TRIGGER, ARGON oraz IRIDIUM włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy (źródła: Bonini 2020, CADTH 2021, EMA 2020)

Skala	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie (ang. minimal clinically important difference, MCID)
ACQ-7	Kwestionariusz ACQ (ang. Asthma Control Questionnaire) jest zwalidowanym kwestionariuszem przeznaczonym do oceny kontroli astmy obejmującym 7 pytań (5 dotyczących oceny objawów, 1 dotyczący stosowania terapii ratunkowej oraz 1 dotyczący FEV₁), w którym uwzględnia się objawy doświadczane przez pacjenta w ciągu ostatniego tygodnia tj.: – wybudzenia ze snu, – dolegliwości występujące bezpośrednio po przebudzeniu, – ograniczenie wykonywania zwykłych, codziennych czynności, – nasilenie duszności, – występowanie świstów, – doraźne wykorzystanie leków wziewnych, – stosunek procentowy wartości FEV₁ przed użyciem bronchodylatorów do wartości rzeczywistych. Zakres wyników możliwych do uzyskania to 0-6 pkt (wyższa wartość punktowa oznacza gorszą kontrolę astmy): – < 0,75 pkt interpretuje się jako dobrą kontrolę choroby, – 0,75-1,5 pkt interpretuje się jako wynik na granicy adekwatnej kontroli choroby (tzw. „szara strefa”). Możliwe jest poprawienie kontroli astmy i zmniejszenie doświadczanych objawów poprzez modyfikację farmakoterapii. – >1,5 interpretuje się jako astmę niewłaściwie kontrolowaną.	Minimalna różnica istotna klinicznie zdefiniowana jest jako spadek o $\geq 0,5$ pkt względem wartości wyjściowej.
FEV ₁	Nasilona pierwszosekundowa objętość wydechu (ang. forced expiratory volume in one second), to objętość powietrza, którą badany jest w stanie wydmuchać z płuc podczas pierwszej sekundy natężonego wydechu.	Dane dotyczące MCID są ograniczone. Zgodnie z raportem EMA 2020 prawdopodobne jest, że zmiany FEV₁ o 100–200 ml mają znaczenie kliniczne. Minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa (ang. minimal patient perceivable improvement, MPPI) wynosi 230 mL lub jest zdefiniowana jako 10,38% zmiana względem wartości wyjściowej.

Skala	Definicja	Minimalna różnica istotna klinicznie (ang. minimal clinically important difference, MCID)
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow), to największy przepływ, jaki badany jest w stanie uzyskać, wydychując powietrze z płuc.	W badaniach klinicznych jako MCID przyjmowano wartość 25 L/min, jednak nie ma badań popierających stosowanie tej MCID. MPPI wynosi 18,8 L/min lub jest zdefiniowana jako 5,39% zmiana względem wartości wyjściowej.

Skróty: ACQ-7 – kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. Asthma Control Questionnaire), FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. Forced Expiratory Volume), MCID – minimalna różnica istotna klinicznie (ang. Minimal Clinically Important Difference), MPPI – minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa (ang. Minimal Patient Perceivable Improvement)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy dokonano oceny jakości badań RCT TRIGGER, ARGON oraz IRIDIUM przy wykorzystaniu narzędzia Cochrane RoB 2 (szczegóły: rozdz. 3.4 oraz 10 AKL wnioskodawcy). Ocenę przeprowadzono dla wybranych punktów końcowych tj. zmiana porannego FEV₁ (przed podaniem terapii), częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, zmiana szczytowego FEV₁ w ciągu 3 godzin po podaniu dawki, zmiana porannego PEF, czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia, zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.

W badaniu TRIGGER oraz ARGON ogólne ryzyko błędu systematycznego wiązało się z pewnymi zastrzeżeniami (ang. some concerns) z uwagi na ograniczenia występujące w domenie „pomiar efektu” wynikające z braku zaślepienia w grupie kontrolnej. W pozostałych domenach ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie. W badaniu IRIDIUM ryzyko wystąpienia ogólnego błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy w zakresie wybranych punktów końcowych.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- podczas wyszukiwania i selekcji badań nie zidentyfikowano opracowań wtórnych;
- w badaniu TRIGGER porównanie BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg z BDP/FF pMDI w dawce 172/5 µg + Tio było niezaślepienie,
- w badaniu TRIGGER dla porównania BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg z BDP/FF pMDI w dawce 172/5 µg + Tio nie zdefiniowano hipotezy, a liczebność populacji nie została uzasadniona mocą testu.

Komentarz Analityków Agencji

Zgodnie z raportem EMA 2020 podmiot odpowiedzialny pierwotnie zamierzał wykazać, że produkt leczniczy Trimbow jest nie gorszy od skojarzenia BDP/FF + Tio, jednak zrezygnowano i zamiast tego w badaniu TRIGGER przyjęto podejście wyłącznie eksploracyjne, gdzie wielkość próby została wstępnie zdefiniowana w protokole badania klinicznego.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W badaniu TRIGGER nie oceniono jakości życia za pomocą kwestionariuszy dedykowanych i zwalidowanych dla populacji pacjentów z astmą np. AQLQ, jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L wyłącznie jako eksploracyjny punkt końcowy (na podstawie raportu EMA 2020, wnioskodawca nie przedstawił wyników w zakresie jakości życia). Należy przy tym zaznaczyć, że punkty ocenione w badaniu TRIGGER są zgodnie z wytycznymi EMA 2015. Aktualnie trwa wieloośrodkowe badanie typu RWE TriMaximize, którego celem jest ocena wpływu BDP/FF/G pMDI na kontrolę astmy oraz jakość życia ocenioną za pomocą kwestionariusza Mini AQLQ u pacjentów z umiarkowaną i ciężką astmą. Wyniki wyżej wymienionego badania zostały opublikowane wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych w populacji szerszej niż oceniana.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie zidentyfikowano badań porównujących wnioskowaną terapię z MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa w sposób bezpośredni lub pośredni, zastosowano zestawienie wyników z badania TRIGGER (ramię interwencji – BDP/FF/G pMDI w dawce 172/5/9 µg) z wynikami z badań ARGON oraz IRIDIUM dla w dawce 136/114/58 µg (ramię komparatora).

Komentarz Analityków Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowego uzasadnienia, dlaczego porównanie pośrednie nie było możliwe, w toku prac nad raportem odnaleziono metaanalizę sieciową Braidę 2025 porównującą pośrednio interwencję z kilkoma trójlekowymi skojarzeniami, w tym MF/IND/G (szczegóły: rozdz. 4.2.2.1).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej analizie przedstawiono istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym problemie decyzyjnym (zgodnie z wytycznymi EMA 2015 oraz opinią ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego), tj. dotyczące oceny czynności płuc, oceny objawów astmy oraz częstości zaostrzeń astmy. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały zaprezentowane w AKL wnioskodawcy. Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji.

BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio

W badaniu TRIGGER dla porównania BDP/FF/G względem BDP/FF + Tio nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy dla żadnego z uwzględnionych punktów końcowych (pierwszorzędowych jak i drugorzędowych) w 26. tygodniowych oraz 52. tygodniowych okresie obserwacji. Dla obu skojarzeń odnotowano korzystny wpływ na badane parametry, zaś wielkość efektu utrzymywała się przez cały 52. tygodniowy okres obserwacji. Pomimo braku IS różnic, wielkość odnotowanego efektu była na niekorzyść ocenianej interwencji w przypadku obu równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych tj. zmiany porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) w 26. tyg. (MD=-45 mL, 95% CI: -103; 13, p=0,13) oraz częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w 52 tyg. obserwacji (RR=1,07, 95% CI: 0,88;1,30, p=0,50). Warto przy tym zaznaczyć, że odnotowana różnica nie była jednak istotna klinicznie w przypadku zmiany porannego FEV₁ (przed podaniem terapii), natomiast w zakresie rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń nie odnaleziono informacji o wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie – MCID.

W zakresie oceny objawów astmy tj. odsetka pacjentów z odpowiedzią wg kwestionariusza ACQ-7 to były one zbliżone w obu grupach i wynosiły blisko 60% zarówno 26 tyg. (OR=0,913, 95% CI: 0,678; 1,229, p=0,55) jak i 52 tyg. obserwacji (OR=1,136, 95% CI: 0,846; 1,525, p=0,40).

Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L została uwzględniona jako zmienna eksploracyjna, w obu grupach odnotowano porównywalną poprawę wyników względem wartości wyjściowych (źródło: raport EMA 2020, brak szczegółowych wyników).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Badanie	Średnia (95% CI)		MD (95% CI)	p
			BDP/FF/G	BDP/FF+Tio		
Zmiana porannego FEV ₁ (przed podaniem terapii) [mL] (pierwszorzędowy punkt końcowy)	26 tyg.	TRIGGER	229 (196;263)	274 (227;321)	-45 (-103;13)	0,13
	52 tyg.	TRIGGER	238 (b.d.)*	266 (b.d.)*	-28 (b.d.)	b.d.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Badanie	Średnia (95% CI)		MD (95% CI)	p
			BDP/FF/G	BDP/FF+Tio		
Zmiana szczytowego FEV1 w ciągu 3 godzin po podaniu dawki [mL] (główny drugorzędowy punkt końcowy)	26 tyg.	TRIGGER	522 (488;556)	555 (507;603)	-33 (-92;26)	0,27
	52 tyg.	TRIGGER	498 (b.d.)*	526 (b.d.)*	-28 (b.d.)	b.d.
Zmiana porannego PEF [L/min] (główny drugorzędowy punkt końcowy)	26 tyg.	TRIGGER	10,1 (6,7;13,5)	10,3 (5,5;15,0)	-0,2 (-6,0;5,6)	0,95
	52 tyg.	TRIGGER	b.d.	b.d.	1,8 (-4,5; 8,0)	0,58
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej [%]	26 tyg.	TRIGGER	15,8 (13,7; 17,9)	18,4 (15,4; 21,4)	-2,6 (-6,3; 1,0)	0,16
	52 tyg.	TRIGGER	17,6 (15,3; 19,8)	19,7 (16,6; 22,9)	-2,2 (-6,0; 1,7)	0,27

* wartości odczytane z wykresu

b.d. – brak danych, BDP – dipropionian beklometazonu, FF – dwuwodny fumaran formoterolu, G – glikopirionium, Tio – tiotropium, FEV₁ – natężona pierwszosekundowa objętość wydechu (ang. forced expiratory volume), p – istotność statystyczna, MD – średnia skorygowana (adjustowana) różnica

Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio – częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Badanie	n/N (%)		Roczny wskaźnik (95% CI)		RR (95% CI)	p
			BDP/FF/G	BDP/FF+Tio	BDP/FF/G	BDP/FF+Tio		
Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń (pierwszorzędowy punkt końcowy)	52 tyg.	TRIGGER	571/571 (100%)	287 (100%)	1,73 (1,54; 1,93)	1,61 (1,37; 1,90)	1,07 (0,88;1,30)	0,50

BDP – dipropionian beklometazonu, FF – dwuwodny fumaran formoterolu, G – glikopirionium, Tio – tiotropium; p – istotność statystyczna, RR – wskaźnik względny (ang. Rate ratio).

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio – odsetek pacjentów z odpowiedzią wg kwestionariusza ACQ-7

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	p
			BDP/FF/G	BDP/FF+Tio		
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7	26 tyg.	TRIGGER	350/571 (61%)	180/287 (63%)	0,913 (0,678; 1,229)	0,55
	52 tyg.	TRIGGER	356/571 (62%)	168/287 (59%)	1,136 (0,846; 1,525)	0,40

BDP – dipropionian beklometazonu, FF – dwuwodny fumaran formoterolu, G – glikopirionium, Tio – tiotropium, p – istotność statystyczna, ACQ-7 – Kwestionariusz kontroli astmy (ang. Asthma Control Questionnaire); p – istotność statystyczna, OR – iloraz szans (ang. odds ratio).

BDP/FF/G vs MF/IND/G

Dla porównania BDP/FF/G vs MF/IND/G nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego, wobec czego wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników. Wielkość odnotowanego efektu była na niekorzyść ocenianej interwencji w przypadku obu pierwszorzędowych punktów końcowych (z badania TRIGGER) tj. zmiany porannego FEV1 (przed podaniem terapii) oraz rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń oraz odsetków pacjentów z odpowiedzią wg kwestionariusza ACQ-7.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności dla porównania BDP/FF/G vs MF/IND/G – wybrane punkty końcowe

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Badanie	Skojarzenie	Średnia (95% CI)	Roczny wskaźnik (95% CI)	n/ N (%)
Zmiana porannego FEV1 (przed podaniem terapii) [mL]	26 tyg.	TRIGGER	BDP/FF/G	229 (196;263)	-	-
	24 tyg.	ARGON	MF/IND/G	334 (b.d.)*	-	-
	26 tyg.	IRIDIUM	MF/IND/G	320 (b.d.)*	-	-
Częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń	52 tyg.	TRIGGER	BDP/FF/G	-	1,73 (1,54; 1,93)	-
	24 tyg.	ARGON	MF/IND/G	-	0,51 (b.d.)	-
	52 tyg.	IRIDIUM	MF/IND/G	-	0,46 (0,39; 0,54)	-
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-7	26 tyg.	TRIGGER	BDP/FF/G	-	-	350/571 (61%)
	24 tyg.	ARGON	MF/IND/G	-	-	387/454 (85%)
	26 tyg.	IRIDIUM	MF/IND/G	-	-	403/566 (71%)

* wartości dla zmiany FEV1 przed podaniem kolejnej dawki. MF/IND/G w dawce 136/114/58 µg stosuje się raz dziennie, dlatego założono tożsamość punktów końcowych.

BDP – dipropionian beklometazonu, FF – dwuwodny fumaran formoterolu, G – glikopironium; IND – indakaterol; MF – furoinian mometazonu, FEV1 – natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (ang. forced expiratory volume), b.d. – brak danych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu TRIGGER nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń ciężkich) pomiędzy pacjentami stosującymi BDP/FF/G oraz BDP/FF + Tio. W zakresie porównania BDP/FF/G względem MF/IND/G odsetek zdarzeń niepożądanych był zbliżony w obu grupach zgodnie z danymi z badania IRIDIUM, natomiast w oparciu o dane z badania ARGON odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem był ok. 20% niższy (największą różnicę odnotowano w zakresie zaostrzeń astmy).

Większość AE miała nasilenie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym, a niewiele uznano za związane z leczeniem (N=1, <1% w grupie pacjentów w ramieniu interwencji). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, występującym u ponad 50% pacjentów stosujących produkt leczniczy Trimbow było zaostrzenie astmy. W ramieniu interwencji odnotowano jedno (<1%) zdarzenie niepożądane (krwotok mózgowy) prowadzące do zgonu, jednak nie było ono związane z leczeniem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane		TRIGGER				ARGON	IRIDIUM
		BDP/FF/G group (n [%])	BDP/FF plus Tio (n [%])	OR (95% CI)	Wartość p	MF/IND/G (n [%])	MF/IND/G (n [%])
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	410 (72%)	210 (73%)	0,93 (0,68; 1,28)	0,6731	249 (52,3%)	458 (74%)
	Zaostrzenie astmy	323 (57%)	162 (56%)	1,00 (0,75; 1,34)	0,9730	115 (24,2%)	247 (41%)
	Zapalenie nosogardła	46 (8%)	34 (12%)	0,65 (0,41; 1,04)	0,0732	34 (7,1%)	64 (10%)
	Ból głowy	25 (4%)	13 (5%)	0,97 (0,49; 1,92)	0,9190	15 (3,2%)	23 (4%)
	Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	17 (3%)	14 (5%)	0,60 (0,29; 1,23)	0,1633	9 (1,9%)	18 (3%)
	Zapalenie oskrzeli	18 (3%)	12 (4%)	0,75 (0,35; 1,57)	0,4404	22 (4,6%)	49 (8%)
	Zapalenie gardła	10 (2%)	4 (1%)	1,26 (0,39; 4,06)	0,6971	17 (3,6%)	b.d.
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (1%)	3 (1%)	0,67 (0,15; 3,00)	0,5988	11 (2,3%)	21 (3%)

Zdarzenia niepożądane		TRIGGER				ARGON	IRIDIUM
		BDP/FF/G group (n [%])	BDP/FF plus Tio (n [%])	OR (95% CI)	Wartość p	MF/IND/G (n [%])	MF/IND/G (n [%])
	Nadciśnienie	10 (2%)	7 (2%)	0,71 (0,27; 1,89)	0,4972	b.d.	b.d.
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (2%)	7 (2%)	0,64 (0,24; 1,74)	0,3818	b.d.	33 (5%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ogółem	28 (5%)	16 (6%)	0,87 (0,46; 1,64)	0,6743	26 (5,5%)	51 (8%)
	Dysfonia	10 (2%)	2 (1%)	2,54 (0,55; 11,67)	0,2308	b.d.	b.d.
	Kaszel	0	2 (1%)	0,10 (0,00; 2,09)	0,1375	b.d.	b.d.
	Grzybica jamy ustnej	3 (1%)	3 (1%)	0,50 (0,10; 2,49)	0,3978	b.d.	b.d.
	Suchość w ustach	3 (1%)	2 (1%)	0,75 (0,13; 4,53)	0,7563	b.d.	b.d.
	Wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie	1 (<1%)	0	1,51 (0,06; 37,23)	0,8004	b.d.	b.d.
	Skurcze mięśni	3 (1%)	0	3,54 (0,18; 68,77)	0,4036	b.d.	b.d.
Poważne zdarzenia niepożądane	Ogółem	28 (5%)	15 (5%)	0,94 (0,49; 1,78)	0,8380	18 (3,8%)	46 (7%)
	Zaostrzenie astmy	11 (2%)	6 (2%)	0,92 (0,34; 2,51)	0,8707	2 (0,4%)	9 (1%)
	Zapalenie płuc	3 (1%)	2 (1%)	0,75 (0,13; 4,53)	0,7563	5 (1,1%)	3 (0,5%)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		1 (<1%)	0	1,51 (0,06; 37,23)	0,8004	b.d.	b.d.
Ciężkie zdarzenia niepożądane		35 (6%)	13 (5%)	1,38 (0,72; 2,64)	0,3378	b.d.	b.d.
Główne zdarzenia niepożądane		3 (1%)	0	3,54 (0,18; 68,77)	0,4036	b.d.	b.d.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniu		4 (1%)	2 (1%)	1,01 (0,18; 5,52)	0,9952	3 (0,6%)	13 (2%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu		1 (<1%)	0	1,51 (0,06; 37,23)	0,8004	b.d.	2 (0,3%)

BDP – dipropionian beklometazonu, FF – dwuwodny fumaran formoterolu, G – glikopironium, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), p – istotność statystyczna, Tio – tiotropium, IND – indakaterol, MF – furoinian mometazonu.

Wnioskodawca w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawił dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków oraz międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre), zestawienia zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Trimbow zostały przedstawione w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy. Odnotowane AE były spójne z działaniami raportowanymi w badaniu rejestracyjnym oraz w ChPL Trimbow (data aktualizacji: 17.02.2025 r.).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii, odnaleziono natomiast badanie wtórne Braidó 2025, którego celem była ocena skuteczności pojedynczego inhalatora o średniej lub dużej dawce BDP/FF/G² w porównaniu z innymi potrójnymi skojarzeniami w populacji dorosłych pacjentów, u których astma nie jest kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów stosowanych w umiarkowanych lub wysokich dawkach i długo działających β₂-agonistów. Przeprowadzono metaanalizę sieciową dla 4 punktów końcowych tj. ciężkich zaostrzeń, umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, FEV₁ (przed podaniem terapii) oraz oceny objawów astmy wg ACQ-7 dla okresu obserwacji wynoszącego 52 (± 3) tygodnie. Do analizy włączono od 2 do 4 wieloramiennych badań RCT obejmujących 4 bądź 7 potrójnych skojarzeń w zależności od ocenianego punktu końcowego w ocenianej populacji. Dla populacji z niedostatecznie kontrolowaną astmą na wysokich dawkach ICS+LABA

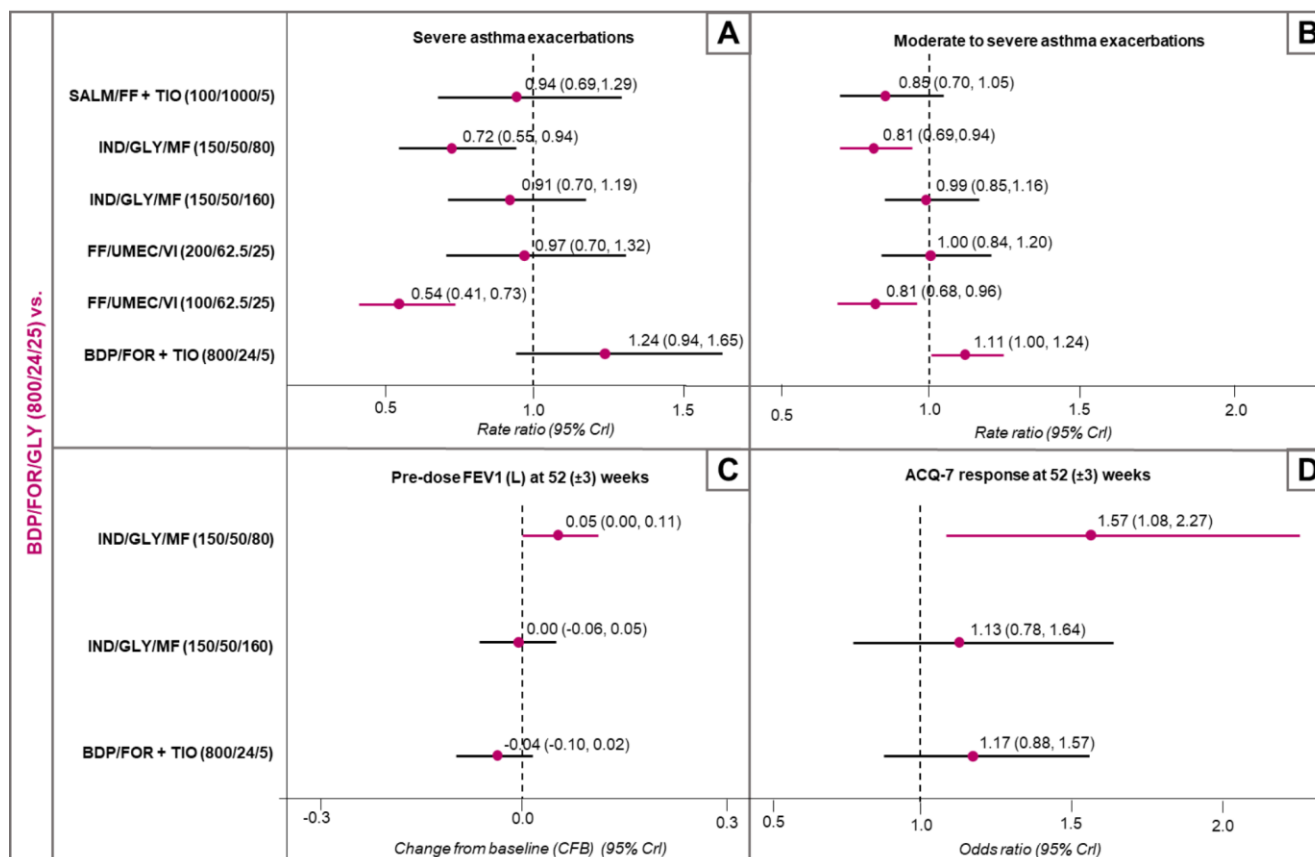
² W badaniu zastosowano skrót BDP/FOR/GLY.

odnotowano istotne statystycznie³ różnice na korzyść ocenianej interwencji względem skojarzeń niestanowiących technologii alternatywnych:

- IND/G/MF (100/50/80 µg) w średnich dawkach (RR [95% CrI]: 0,72 [0,55; 0,94]) oraz FLU⁴/UMEC/VI (100/62,5/25 µg) w średnich dawkach (RR [95% CrI]: 0,54 [0,41; 0,73]) w zakresie zmniejszenia rocznej częstości ciężkich zaostrzeń,
- IND/G/MF (100/50/80 µg) w średnich dawkach (RR [95% CrI]: 0,81 [0,69; 0,94]) oraz FLU/UMEC/VI (100/62,5/25 µg) w średnich dawkach (RR [95% CrI]: 0,81 [0,68; 0,96]), w zakresie zmniejszenia rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń,

nie odnotowano IS różnic względem pozostałych skojarzeń, w tym IND/G/MF w wysokich dawkach (150/50/160 µg) – dawka odpowiadająca dawce produktu leczniczego Enerzair Breezhaler. Dla porównania BDP/FF/G względem IND/G/MF w wysokich dawkach wielkość efektu była zbliżona dla umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, FEV1 (przed podaniem terapii) oraz odpowiedzi wg ACQ-7, natomiast odnotowano pewne różnice numeryczne na korzyść BDP/FF/G w zakresie ciężkich zaostrzeń.

Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 1. Wykres typu forest plot – względna skuteczność skojarzenia BDP/FOR/GLY (800/24/25; dzienna dawka w µg) w populacji pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną astmą na wysokich dawkach ICS+LABA. (A) częstość ciężkich zaostrzeń, (B) częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń (C) FEV1 (przed podaniem terapii) [L] (D) odpowiedź wg ACQ-7 dla okresu obserwacji wynoszącego 52 (± 3) tyg

Skróty: BDP – dipropionian beklometazonu lub beklometazon, CFB – zmiana od wartości początkowej (ang. change from baseline), CrI – przedział wiarygodności (ang. credible interval), FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second); FF – flutykazon, FOR – fumaran formoterolu lub formoterol; GLY – bromek glikopirynium; HD – duża dawka, ICS (ang. inhaled corticosteroid) – wziewny kortykosteroid; IND – octan indakaterolu, LABA – długo działający β2-agonista (ang. long-acting β2-agonist), MF – furoinian mometazonu lub mometazon, SALM – ksynafoat salmeterolu lub salmeterol, TIO – tiotropium, UMEC – umeklidynium, VI – trifenatan wilanterolu lub wilanterol.

³ W publikacji nie przedstawiono wartości p, różnice istotne statystycznie określono w oparciu o 95% przedział wiarygodności.

⁴ W badaniu zastosowano skrót FF, w niniejszej AWA flutykazon został oznaczony skrótem FLU.

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

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Trimbow nie odnotowano bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$). Do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą:

- zapalenie płuc (u pacjentów z POChP),
- zapalenie gardła,
- kandydoza jamy ustnej,
- zakażenie dróg moczowych,
- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła,
- ból głowy,
- dysfonia.

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Trimbow nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz na Europejskiej Agencji Leków (EMA) (data wyszukiwania: 17.04.2025 r.).

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trimbow (BDP/FF/G) względem komparatorów przedstawił:

- badanie RCT TRIGGER dla porównania względem BDP/FF + Tio oraz
- zestawienie wyników w oparciu o badania RCT ARGON i IRIDIUM względem MF/IND/G (produkt leczniczy Enerzair Breezhaler) wskazując, że przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe.

W badaniu rejestracyjnym TRIGGER nie odnotowano istotnie statycznych różnic pomiędzy interwencją a skojarzeniem BDP/FF + Tio dla żadnego z ocenianych punktów końcowych, obejmujących ocenę czynności płuc, objawów astmy oraz częstość zaostrzeń astmy. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic, wielkość efektu była na niekorzyść ocenianej interwencji w przypadku obu równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych tj. zmiany porannego FEV1 (przed podaniem terapii) w 26. tyg. oraz rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń. Warto przy tym zaznaczyć, że odnotowana różnica nie była jednak istotna klinicznie w przypadku zmiany porannego FEV1 (przed podaniem terapii), natomiast w zakresie rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń nie odnaleziono informacji o wielkości minimalnej różnicy istotnej klinicznie. Należy przy tym zauważyć, że powyższe porównanie wiąże się z ograniczeniami, z uwagi na fakt, iż w badaniu TRIGGER nie postawiono hipotezy badawczej – zgodnie z raportem EMA 2020 podmiot odpowiedzialny pierwotnie zamierzał wykazać, że produkt leczniczy Trimbow jest nie gorszy od skojarzenia BDP/FF + Tio, jednak zrezygnowano i zamiast tego w badaniu TRIGGER przyjęto podejście wyłącznie eksploracyjne.

W zakresie porównania względem MF/IND/G przedstawiono wyłącznie zestawienie wyników, co ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania. W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Braidó 2025 opublikowany po dacie złożenia wniosku. Dla porównania BDP/FF/G względem MF/IND/G nie odnotowano istotnie statystycznych różnic dla 4 ocenianych punktów końcowych. W przypadku 3 punktów końcowych, tj. umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, FEV1 (przed podaniem terapii) oraz odpowiedzi wg ACQ-7 wielkość efektu była zbliżona, natomiast odnotowano pewne różnice numeryczne na korzyść BDP/FF/G w zakresie ciężkich zaostrzeń.

W zakresie bezpieczeństwa produktu leczniczego Trimbow, większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym, a niewiele uznano za związane z leczeniem ($N=1$, $<1\%$). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń ciężkich) pomiędzy pacjentami stosującymi BDP/FF/G oraz BDP/FF + Tio.

W zakresie efektywności praktycznej wnioskodawca przedstawił prospektywne badanie Carpagnano 2024 w populacji węższej niż oceniana tj. u pacjentów, u których włączono już terapię trójkową, ale nie uzyskano odpowiedzi na leczenie przez co najmniej rok. Po 3-miesiącach od zmiany terapii trójkowej ICS/LABA + LAMA na BDP/FF/G odnotowano istotną statystycznie poprawę w zakresie kontroli choroby mierzonej za pomocą kwestionariusza ACT oraz zmniejszenie średniego zużycia środka doraźnego. Warto, zauważyć, że aktualnie trwa wielośrodkowe badanie typu RWE TriMaximize, którego celem jest ocena wpływu BDP/FF/G pMDI na kontrolę astmy oraz jakość życia u pacjentów z umiarkowaną i ciężką astmą. Dotychczas nie opublikowano wyników w ocenianym wskazaniu.

Ograniczeniem przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest brak uwzględnienia jako komparatorów wszystkich aktualnie stosowanych, refundowanych oraz rekomendowanych przez wytyczne kliniczne schematów oferujących terapię z wykorzystaniem ICS+formoterol, tj. schematów zawierających budesonid zamiast beklometazonu. Dodatkowym ograniczeniem jest wykluczenie z puli komparatorów leków w innej postaci niż inhalator ciśnieniowy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Analiza dotyczy wnioskowania o objęcie refundacją w ramach wykazu aptecznego dotychczas nierefundowanej prezentacji leku Trimbow, 172 mcg + 5 mcg + 9 mcg, aerozol inhalacyjny, opakowanie zawierające 1 pojemnik po 120 rozpyleń; kod GTIN: 08025153018032.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo, przeprowadzono także analizę kosztów-konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Trimbow porównano z dwoma schematami stosowania leków wziewnych, obejmujących wysoką dawkę ICS, LABA oraz LAMA.

- Schemat 1, czyli stosowanie jednego produktu leczniczego – leku trójskładnikowego, zawierającego w jednym inhalatorze, na jedno podanie
 - mometazon furoinianu w dawce 136 mcg
 - indakaterol w dawce 114 mcg
 - bromek glikopironium w dawce 58 mcg
- Schemat 2, czyli stosowanie dwóch produktów leczniczych
 - Jednego leku dwuskładnikowego, zawierającego w jednym podaniu dipropionian beklometazonu w dawce 172 mcg w połączeniu z dwuwodnym fumaranem formoterolu w dawce 5 mcg
 - Jednego leku jednoskładnikowego, zawierającego tiotropium w dawce odmierzonej 2,5 mcg

Autorzy analizy wnioskodawcy założyli brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy terapią wnioskowaną a każdym z komparatorów. W związku z powyższym, w przeprowadzonej CMA uwzględniono jako komparator terapię standardową, stanowiącą stosowanie w/w schematów terapeutycznych.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (pacjenta oraz płatnika publicznego).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasu wynoszący 90 dni. W ramach uzupełnienia analizy ekonomicznej zaprezentowano w analizie wrażliwości wyniki dla 365 dniowego horyzontu analizy.

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont analizy, nie przekraczający jednego roku, nie zastosowano dyskontowania kosztów oraz wyników zdrowotnych.

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model analizy minimalizacji kosztów (CMA) jest dostosowany do warunków polskich, w zakresie danych kosztowych, doboru oraz zużycia komparatorów, kalkulacji cen zgodnie z aktualnymi przepisami. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, która nie wykazała wyższości wnioskowanej terapii nad komparatorami, nie uwzględniono danych dotyczących efektywności klinicznej, jak i bezpieczeństwa ocenianych terapii. W opinii autorów analizy, zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej. Analizę CMA oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia, w zakresie farmakoterapii.

W oparciu o powyższe założenia, przeprowadzono analizę ilorazu kosztu i efektu. W ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono analizę koszt-konsekwencji (CCA).

W analizie uwzględniono obniżenie kosztu stosowania wnioskowanej terapii poprzez implementację mechanizmu dzielenia ryzyka.

W oparciu o założenie braku istotnych różnic skuteczności i bezpieczeństwa Trimbow i komparatorów, pominięto inne bezpośrednie koszty medyczne, jako nie różnicujące poszczególne, oceniane technologie.

Model został opracowany w programie MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 2.3 oraz 2.4 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

W przeprowadzonej analizie wzięto pod uwagę użyteczności stanów zdrowia pacjentów z astmą. W toku analizy klinicznej nie wykazano istotnych klinicznie różnic pomiędzy wnioskowanym leczeniem a komparatorami, w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa terapii. A zatem uznano, że użyteczności dla pacjentów leczonych wnioskowanym lekiem a stosujących terapię alternatywną będą takie same.

Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla pacjentów z polskiej populacji z dobrze kontrolowaną astmą (przyjęto założenie, że pacjenci leczeni LABA+LAMA+ICS lub LABA+ICS oraz LAMA uzyskują dobrą kontrolę choroby). Ze względu na przyjęty typ analizy ekonomicznej, tj. analizę minimalizacji kosztów, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Ze względu na przyjęcie założenia porównywalnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii, w analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. kosztów monitorowania leczenia), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono wartości użyteczności raportowane dla pacjentów z astmą. W celu identyfikacji poszukiwanych wartości użyteczności wykonano przegląd badań w bazie PubMed. W toku przeszukiwania bazy PubMed, zidentyfikowano dwie publikacje, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. zawierały wartości użyteczności dla pacjentów z astmą. W oparciu o przeprowadzoną przez autorów raportu HTA analizy klinicznej, przyjęto założenie że terapia z zastosowaniem Trimbow jak i terapia komparatorami charakteryzują się porównywalnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa. W związku z powyższym, przyjęto, że wartości użyteczności raportowane dla pacjentów leczonych Trimbow będą takie same jak dla pacjentów stosujących terapię opcjonalną.

Wykorzystano dane z publikacji Vieira 2024, w której wyszczególniono wartości użyteczności dla populacji polskiej. W publikacji tej raportowano wartości użyteczności w zależności od stopnia kontroli choroby (choroba dobrze, częściowo i źle kontrolowana). Do użycia w niniejszej analizie wybrano wartość użyteczności dla dobrze kontrolowanej choroby. Przemawia za tym założenie przyjęte przez autorów raportu HTA, że pacjenci przyjmujący Trimbow lub komparator uzyskują dobrą kontrolę choroby.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość użyteczności dla pacjentów z dobrze kontrolowaną astmą. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant wykorzystujący wartość użyteczności dla pacjentów z częściowo kontrolowaną astmą.

Uwzględnione koszty

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono następujące kategorie:

- koszty wnioskowanej interwencji,
- koszty komparatorów (refundowane preparaty Enerzair, Formodual oraz Fostex, a także nierefundowany preparat Spiriva Respimat, uwzględniony w wykazie refundacyjnym).

W analizie wnioskodawcy przyjęto, jako koszt komparatora, uśredniony koszt za jednostkę 1 DDD analizowanych terapii alternatywnych.

W analizie wnioskodawcy przyjęto, jako koszt komparatora, średni ważony koszt za 1 DDD wszystkich uwzględnionych przez wnioskodawcę technologii opcjonalnych, opisanych w rozdziale 5.1.1.Opis i struktura modelu wnioskodawcy. Udział poszczególnej terapii w uśrednionym koszcie oszacowano na podstawie danych z aktualnego w momencie opracowywania analizy weryfikacyjnej obwieszczenia MZ (z dnia 19.03.2025 r.) oraz sprawozdania refundacyjnego NFZ za okres styczeń–grudzień 2024.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wydawanie refundowanych w astmie komparatorów w ramach wykazu 65+ bezpłatnie. Uwzględniono wydawanie pacjentom tiotropium, które nie jest finansowane w leczeniu astmy, bez refundacji, po uiszczeniu pełnej kwoty ceny detalicznej z obwieszczenia refundacyjnego. Jest to odzwierciedlone w istotnej różnicy kosztów, zależnie od przejętej perspektywy.

Tabela 10. Uśredniony koszt technologii opcjonalnych

Parametry	Koszt [zł]
Średni koszt za DDD z perspektywy NFZ z uwzględnieniem udziału listy 65+	4,49
Średni koszt za DDD z perspektywy wspólnej	6,98

Założono, że produkt leczniczy Trimbow będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, 199.4 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi. Założono, że będzie on wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością wynoszącą 30% limitu finansowania oraz w ramach wykazu leków 65+. Wnioskodawca proponuje zawarcie mechanizmu dzielenia ryzyka, zakładającego [redacted].

W oparciu o założenie porównywalnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych, w analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów bezpośrednich medycznych, ponieważ koszty te mają nie różnicować poszczególnych ocenianych technologii.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11. Koszty produktu leczniczego Trimbow, bez uwzględnienia wydawania leku w ramach wykazu 65+

Wariant	Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]	Kwota ref. NFZ [zł]
Bez RSS	Trimbow, aerozol inh., roztwór, 172 µg + 5 µg + 9 µg/dawkę inhalacyjną, 1 inhalator 120 dawek	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Z RSS									[redacted]

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; Nd. – Nie dotyczy; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania; CD- cena detaliczna

Tabela 12. Koszty komparatorów w analizie wnioskodawcy, bez uwzględnienia wydawania leku w ramach wykazu 65+

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]	Kwota ref. NFZ [zł]
Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2.5 µg/dawkę odmierzoną 1 wkł. 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	93,55	101,03	107,09	121,03	103,81	Nie dotyczy brak refundacji w analizowanym wskazaniu	121,03 pełna kwota ceny detalicznej	0 brak refundacji w analizowanym wskazaniu
Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę 1 poj.po 180 daw.	109,5	118,26	125,36	141,07	141,08	Ryczałt	4,80	136,28
Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę 1 poj.po 180 daw.	131,28	141,78	150,29	166,01	141,08	Ryczałt	29,73	136,28
Enerzair Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 114+46+136 mg 30 szt.	155,29	167,71	177,78	196,09	196,09	30% limitu	58,83	137,26

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; Nd. – Nie dotyczy; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania; CD – cena detaliczna

Użyteczności stanów zdrowia

Wykorzystano dane z publikacji Vieira 2024. Określa ona wartości użyteczności dla populacji polskiej w zależności od tego, jak dobrze kontrolowana jest choroba (choroba dobrze, częściowo i źle kontrolowana).

Przyjęto takie same wartości użyteczności stanu zdrowia, odpowiadające dobrze kontrolowanej chorobie. Przyjęto założenie, że pacjenci stosujący zarówno terapię ocenianą, jak i komparator, uzyskują takie same efekty, tożsame z dobrze kontrolowaną chorobą.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto wartości użyteczności wyznaczone dla pacjentów z częściowo kontrolowaną astmą.

Tabela 13. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wariant analizy	Wartość użyteczności	Źródło
Dobra kontrola choroby	0,97	Vieira 2024
Częściowa kontrola choroby	0,94	

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont analizy nieprzekraczający roku, nie uwzględniono dyskontowania w analizie ekonomicznej.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na wnioskowanie o objęcie leku finansowaniem jako lek dostępny w aptece na receptę, przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). W wynikach uwzględniono implementację zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Poniższe zestawienia tabelaryczne zawierają kluczowe wyniki zaprezentowane w rozdziale 3.1 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Autorzy przedstawili wyniki kosztów i efektów dla stosowania terapii wnioskowanej oraz uśrednionego kosztu terapii alternatywnej w horyzoncie 90 dni.

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości analizy wnioskodawcy oraz niniejszej AWA przedstawiono wyniki dotyczące horyzontu analizy obejmującego 365 dni terapii. Wnioskodawca w komentarzu do analizy wrażliwości wskazał, że długość horyzontu analizy nie ma wpływu na kierunek wnioskowania. Ze względu na przewlekły charakter astmy, zobrazowanie rocznego kosztu leczenia jest, w opinii analityków agencji, istotną informacją, w związku z czym wyniki zostaną zaprezentowane w niniejszym rozdziale, dotyczącym wyników analizy podstawowej.

Ze względu na przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa i przeprowadzenie analizy CMA, przedstawiono dla technologii wnioskowanej oraz dla uśrednionego komparatora wyłącznie wyniki CUR oraz różnic w ponoszonych kosztach.

Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej – CMA z perspektywy płatnika publicznego – horyzont 90 dni

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Trimbow	Uśredniony komparator	Trimbow	Uśredniony komparator
Koszt leczenia [zł]		404,49		404,49
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	0,24	0,24	0,24	0,24
Efekt inkrementalny [QALY]		-		-
CUR [zł/QALY]		1691,18		1691,18

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej – CMA z perspektywy wspólnej – horyzont 90 dni

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Trimbow	Uśredniony komparator	Trimbow	Uśredniony komparator
Koszt leczenia [zł]		628,51		628,51
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	0,24	0,24	0,24	0,24
Efekt inkrementalny [QALY]		-		-
CUR [zł/QALY]		2627,77		2627,77

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej – CMA z perspektywy płatnika publicznego – horyzont 365 dni

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Trimbow	Uśredniony komparator	Trimbow	Uśredniony komparator
Koszt leczenia [zł]		1640,45		1640,45
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	0,97	0,97	0,97	0,97
Efekt inkrementalny [QALY]		-		-
CUR [zł/QALY]		1691,18		1691,18

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej – CMA z perspektywy wspólnej – horyzont 365 dni

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Trimbow	Uśredniony komparator	Trimbow	Uśredniony komparator
Koszt leczenia [zł]		2548,94		2548,94
Koszt inkrementalny [zł]				

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Trimbow	Uśredniony komparator	Trimbow	Uśredniony komparator
Efekt [QALY]	0,97	0,97	0,97	0,97
Efekt inkrementalny [QALY]	-		-	
CUR [zł/QALY]		2627,77		2627,77

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Trimbow w miejsce alternatywnych leków wziewnych jest i porównywalnie skuteczne. Koszt 90 dniowej terapii jest , zarówno bez zastosowania, jak i z zastosowaniem mechanizmu dzielenia ryzyka, w każdej z analizowanych perspektyw. Z perspektywy płatnika publicznego, jest to koszt . Z perspektywy wspólnej, jest to koszt . Analogicznie, koszt terapii w horyzoncie 365 dni jest , zarówno bez zastosowania, jak i z zastosowaniem mechanizmu dzielenia ryzyka, w każdej z analizowanych perspektyw. Z perspektywy płatnika publicznego, jest to koszt . Z perspektywy wspólnej, jest to koszt .

W ramach uzupełnienia raportu HTA, autorzy analizy ekonomicznej przeprowadzili dodatkowo analizę koszt-konsekwencji (CCA), opisaną w rozdziale 3.3 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Stanowi ona zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych wyrażonych za pomocą zmiany porannego FEV1 (przed podaniem terapii) od wartości wyjściowych w horyzoncie 26 tyg. tj. punkcie czasowym obserwacji w badaniach TRIGGER, odnoszące się do stosowania leku Trimbow, oraz IRIDIUM, odnoszące się do stosowania terapii obejmującej Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum + Mometasoni furoas w pojedynczym inhalatorze. Zostało ono omówione w rozdziale 4. Ocena analizy klinicznej i odnosi się do produktu leczniczego Enerzair, jednego z produktów leczniczych, stanowiącego w analizie ekonomicznej składową uśrednionego komparatora.

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej – CCA z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Trimbow Badanie TRIGGER	Enerzair Badanie IRIDIUM	Trimbow Badanie TRIGGER	Enerzair Badanie IRIDIUM
Koszt leczenia [zł]		1 019,46		1 019,46
Zmiana FEV1 Średnia (95% CI) [ml]	229 (196;263)	320 (b.d.)	229 (196;263)	320 (b.d.)

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej – CCA z perspektywy wspólnej

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Trimbow Badanie TRIGGER	Enerzair Badanie IRIDIUM	Trimbow Badanie TRIGGER	Enerzair Badanie IRIDIUM
Koszt leczenia [zł]		1 189,61		1 189,61
Zmiana FEV1 Średnia (95% CI) [ml]	229 (196;263)	320 (b.d.)	229 (196;263)	320 (b.d.)

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem dowodów dla wyższości wnioskowanego leku Trimbow nad którymkolwiek z analizowanych komparatorów, (tj. stosowaniem terapii złożonej z wysokiej dawki ICS+LABA+LAMA, niezależnie od rodzaju substancji leczniczych oraz liczby stosowanych inhalatorów), w ramach randomizowanych badań klinicznych, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Dla każdej z perspektyw, z uwzględnieniem oraz bez uwzględniania proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy dokonali obliczenia ceny progowej, w oparciu o uśredniony koszt komparatora. Dodatkowo, co ma znaczenie dla wyników analizy z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono finansowanie zarówno Trimbow, jak i komparatorów, w ramach wykazu 65+. Warto odnotować, iż różnice wyników z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego wynikają z braku finansowania tiotropium w analizowanym stanie klinicznym i uwzględnienie kosztu tej substancji wyłącznie w obliczeniach z perspektywy wspólnej. Autorzy analizy wnioskodawcy oszacowali cenę progową wyłącznie w przypadku CMA, w odniesieniu

do uśrednionego kosztu komparatora, tj. średniego kosztu terapii stanowiących, w opinii autorów analizy, alternatywę dla leku Trimbow.

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej – wysokość ceny progowej (cena zbytu netto)

Parametr	Wariant bez RSS [zł]	Wariant z RSS [zł]
Perspektywa płatnika publicznego		
Perspektywa wspólna		

Niezależnie od przyjętej perspektywy, zarówno z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia proponowanego przez wnioskodawcę RSS, cena progowa Trimbow

Warto w tym miejscu odnotować, iż powyższe wyniki odnoszą się do średniego kosztu terapii alternatywnych. Podejście to ma na celu dokonać zestawienia kosztów terapii wnioskowanej ze średnimi kosztami ponoszonymi na leczenie świadczeniobiorców, którzy będą stosować Trimbow po objęciu go refundacją.

W ramach przeprowadzania obliczeń własnych, wyznaczając cenę progową, porównano roczny koszt stosowania wnioskowanego produktu leczniczego z farmakoterapią obejmującą wysoką dawkę ICS+LABA+LAMA. Ze względu na rodzaj przeprowadzanej analizy, za punkt odniesienia przyjęto koszt technologii medycznej o najniższym koszcie stosowania, zarówno z perspektywy wspólnej, jak i perspektywy płatnika publicznego.

Dodatkowo, dokonano oszacowania ceny leku Trimbow, w przypadku której koszt stosowania wnioskowanej terapii byłby równy kosztowi leczenia z zastosowaniem refundowanego leku Enerzair Breezhaler. Przedstawiono wyniki obliczeń także dla tego komparatora, ze względu na duże podobieństwo do leku wnioskowanego. Koszt stosowania wszystkich trzech substancji leczniczych jest uwzględniony w perspektywie płatnika publicznego. Ponadto, umożliwia on stosowanie terapii z wykorzystaniem jednego inhalatora. Co więcej, jest on zakwalifikowany do grupy limitowej 199.4, do której najprawdopodobniej zostałby włączony, po objęciu refundacją, lek Trimbow. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na brak refundacji preparatu zawierającego tiotropium, będącego składnikiem terapii ICS/LABA + LAMA, dla każdego z komparatorów obliczono ceny z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

Przedstawione oszacowania wiążą się z pewnymi ograniczeniami. Przyjęto założenie o porównywalnym poziomie compliance dla każdego z ocenianych sposobów leczenia, niezależnie od liczby stosowanych inhalatorów, oraz brak istotnych różnic w skuteczności porównywanych terapii, co nie zostało udowodnione w ramach analizy klinicznej. Nie uwzględniono też innych kosztów medycznych, uznając iż w horyzoncie 12 miesięcy nie będą one istotnie różne pomiędzy ocenianymi sposobami leczenia.

Tabela 21. Ceny Trimbow zrównujące koszt stosowania z odpowiednimi komparatorami (cena zbytu netto)

Perspektywa	vs Enerzair Breezhaler	vs ICS/formoterolum + LAMA
Perspektywa NFZ z RSS		
Perspektywa wspólna z RSS		
Perspektywa NFZ		
Perspektywa wspólna		

koszt terapii z perspektywy płatnika publicznego wynikał z terapii z zastosowaniem dwóch inhalatorów, tj. produktu złożonego zawierającego wysoką dawkę ICS+LABA oraz inhalatora zawierającego tiotropium. Dla tej terapii wyznaczono cenę progową w oparciu o koszt stosowania produktów leczniczych Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę, 1 poj.po 180 daw., GTIN 08025153006800 (stanowiący jednocześnie podstawę limitu w grupie 199.3) oraz Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2.5 µg/dawkę odmierzoną, 1 wkł. 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat, GTIN 05909990735839. Warto odnotować, że jako komparator przyjęto produkt leczniczy w analogicznej postaci, jak lek Trimbow, tj. inhalator

ciśnieniowy. [] koszt z perspektywy płatnika publicznego terapii z zastosowaniem 2 inhalatorów wynika, z braku finansowania LAMA – substancji tiotropium – w leczeniu astmy. Odróżnia to terapię z użyciem 2 inhalatorów od stosowania leku Enerzair Breezhaler, w przypadku którego wszystkie substancje lecznicze są objęte finansowaniem, i są uwzględnione w koszcie z perspektywy płatnika publicznego.

Cena progowa wyznaczona dla w/w komparatora, tj. stosowania dwóch inhalatorów, jest [] w stosunku do ceny wnioskowanej i wynosi:

[]
[]

Odnosząc się do porównania z Enerzair Breezhaler, w scenariuszu bez stosowania mechanizmu dzielenia ryzyka, cena leku Trimbow, przy której koszt stosowania byłby równy kosztowi terapii z użyciem leku Enerzair Breezhaler, wynosi [].

W scenariuszu ze stosowaniem mechanizmu dzielenia ryzyka, cena leku Trimbow, przy której koszt stosowania byłby równy kosztowi terapii z użyciem leku Enerzair Breezhaler, wynosi []. Z perspektywy płatnika publicznego, zastosowanie mechanizmu dzielenia ryzyka []

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w toku realizacji analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała wyłącznie analizę scenariuszową. Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA), autorzy analizy odstąpili od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

CMA

Testowano łącznie 6 scenariuszy analizy wrażliwości: 4 scenariusze kosztowe (dobór komparatora, finansowanie leku w ramach wykazu 65+), jeden scenariusz wartości użyteczności (dotyczące częściowej kontroli astmy) i jeden scenariusz dotyczący horyzontu czasu (365 dni). Poza parametrem testowanym, pozostałe parametry były takie same, jak w przypadku analizy podstawowej. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 2.5.1 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

W ramach analizy scenariuszy, wnioskodawca przetestował wpływ wybranych parametrów na wyniki analizy. Cały zakres wyników zawarty jest w rozdziale 3.2. analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Ze względu na rodzaj przeprowadzanej analizy, tj. CMA, w tabelarycznym zestawieniu zaprezentowane zostaną najważniejsze wyniki analizy wnioskodawcy, dotyczą one scenariuszy kosztowych. Zaprezentowano wskaźnik CUR w horyzoncie analizy obejmującym 90 dni oraz zmianę względem scenariusza podstawowego. Najistotniejsze scenariusze analizy wrażliwości analizy wnioskodawcy uwzględniają:

- Scenariusz A1 – Koszt za DDD równy kosztowi Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę oraz Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną
- Scenariusz A2 – Koszt za DDD równy kosztowi Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę oraz Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną
- Scenariusz A3 – Koszt za DDD równy kosztowi Enerzair Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 114+46+136 mg
- Scenariusz B – Brak uwzględnienia opcji refundacji preparatów Trimbow na liście 65+

Szczegółowe dane z analiz wrażliwości podsumowano w Tab. 7 rozdziału 3.2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 22. Wybrane wyniki CUR analizy scenariuszy w zakresie kosztów terapii z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	Interwencja z RSS	Interwencja bez RSS	Komparator	Różnica z RSS [zł / %]	Różnica bez RSS [zł / %]
Podstawowy	[]	[]	1691,18	[] / -	[] / -
Koszt za DDD równy kosztowi Fostex	[]	[]	1271,28	[] / 124%	[] / 58%

Parametr	Interwencja z RSS	Interwencja bez RSS	Komparator	Różnica z RSS [zł / %]	Różnica bez RSS [zł / %]
Koszt za DDD równy kosztowi Formodual			1150,30	/ 160%	/ 75%
Koszt za DDD równy kosztowi Enerzair Breezhaler			2107,75	/ -123%	/ -57%
Brak Trimbow na liście 65+			1691,18	/ -181%	/ -85%

Tabela 23. Wybrane wyniki CUR analizy scenariuszy w zakresie kosztów terapii z perspektywy wspólnej

Parametr	Interwencja z RSS	Interwencja bez RSS	Komparator	Różnica z RSS [zł / %]	Różnica bez RSS [zł / %]
Podstawowy			2627,77	/ -	/ -
Koszt za DDD równy kosztowi Fostex			2906,24	/ -115%	/ -44%
Koszt za DDD równy kosztowi Formodual			2697,78	/ -29%	/ -11%
Koszt za DDD równy kosztowi Enerzair Breezhaler			2459,55	/ 69%	/ 27%
Brak Trimbow na liście 65+			2627,77	/ 0%	/ 0%

Zgodnie z treścią analizy wnioskodawcy, przyjęcie alternatywnych użyteczności stanów zdrowia oraz dłuższego horyzontu analizy, niezależnie od perspektywy i wariantu analizy (z i bez RSS) nie ma lub ma marginalne znaczenie dla wyników analizy CUR.

Scenariusze A1, A2 oraz A3 zakładają przyjęcie jako komparatora tylko jedno połączenie LABA+LAMA+ICS (HD) – A1 Fostex® pMDI 200+6 µg i tiotropium, A2 Formodual® pMDI 200+6 µg i tiotropium oraz A3 Enerzair®. Dla perspektywy NFZ, w wariantcie z uwzględnieniem RSS, terapia wnioskowana jest niż Enerzair®, pozostałe terapie opcjonalne są. Dla perspektywy NFZ, w wariantcie bez uwzględnienia RSS, terapie opcjonalne są niż terapia wnioskowana. Dla perspektywy wspólnej, w wariantcie z uwzględnieniem RSS, terapia wnioskowana jest niż Fostex® pMDI 200+6 µg i tiotropium, pozostałe terapie opcjonalne są. Dla perspektywy wspólnej, w wariantcie bez uwzględnienia RSS, terapie opcjonalne są niż terapia wnioskowana. W ocenianym scenariuszu kosztowym B, założono brak wpisania Trimbow® pMDI w dawce 172/5/9 µg na listę refundacyjną 65+. Dla perspektywy NFZ, w wariantcie uwzględniającym RSS, koszt terapii Trimbow® pMDI w dawce 172/5/9 µg jest od terapii preparatami opcjonalnymi. Należy podkreślić, że ten scenariusz jest dość teoretyczny. Scenariusz zakłada brak wpisania Trimbow® pMDI w dawce 172/5/9 µg na listę 65+, co biorąc pod uwagę fakt, że Trimbow pMDI w dawce 88/5/9 µg znajduje się na tej liście jest dość wątpliwym założeniem. W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu, uzyskano adekwatne wyniki, jak w przypadku analizy minimalizacji kosztów. Reasumując, w opinii analityków, dla niniejszej analizy wyniki są istotnie zmienne w zależności od przyjętego komparatora, dlatego wariant z uwzględnieniem wartości ważonej z tych preparatów wydaje się najbardziej odpowiedni.

CCA

Autorzy analizy wnioskodawcy, w ramach analizy wrażliwości, przetestowali tylko scenariusz kosztowy dotyczący założenia braku wpisania leku Trimbow na listę refundacyjną 65+. W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości z AE wnioskodawcy, zaś różnice zostały obliczone przez analityków agencji.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości CCA w zakresie kosztów terapii z perspektywy wspólnej oraz płatnika publicznego

Perspektywa	Trimbow Badanie TRIGGER				Enerzair Badanie IRIDIUM	
	Koszt – analiza podstawowa	Koszt – analiza wrażliwości	Różnica [zł / %]	Zmiana FEV1 Średnia (95% CI)	Koszt – analiza podstawowa	Zmiana FEV1 Średnia (95% CI)
Wariant z RSS proponowanym przez wnioskodawcę						
Płatnika publicznego				229 (196;263) mL	1 019,46	320 (b.d.) mL

Perspektywa	Trimbow Badanie TRIGGER				Enerzair Badanie IRIDIUM	
	Koszt – analiza podstawowa	Koszt – analiza wrażliwości	Różnica [zł / %]	Zmiana FEV1 Średnia (95% CI)	Koszt – analiza podstawowa	Zmiana FEV1 Średnia (95% CI)
Wspólna					1 189,61	
Wariant bez RSS proponowanego przez wnioskodawcę						
Płatnika publicznego				229 (196;263) mL	1 019,46	320 (b.d.) mL
Wspólna					1 189,61	

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W analizie złożonej z wnioskiem refundacyjnym analizowano wyłącznie populację pacjentów dorosłych, czyli populację węższą treści pierwotnie wnioskowanego wskazania refundacyjnego, zgodnie z jego literalną treścią. Po zmodyfikowaniu wniosku refundacyjnego i w oparciu o dodatkowe wyjaśnienia, oceniono że analizy są spójne z wnioskowanym wskazaniem.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wybór komparatora jest prawidłowy, aczkolwiek niepełny. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę obejmowały stosowanie leku trójskładnikowego (ICS+LABA+LAMA), oraz jednego z możliwych do zastosowania schematów obejmujących lek dwuskładnikowy (ICS+LABA, beklometazon+formoterol) w postaci inhalatora ciśnieniowego, wraz z lekiem jednoskładnikowym LAMA. Wybór substancji leczniczych uwzględnionych w analizowanych schematach nie uwzględniał wszystkich możliwych do zastosowania w analizowanym stanie klinicznym połączeń ICS+LABA, zaś ich dobór nie został w sposób wyczerpujący uzasadniony. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz w opinii konsultanta wojewódzkiego, dopuszczalne jest stosowanie także innych ICS w połączeniu z formoterolem, np. budesonidu. Ze względu na możliwość stosowania zgodnie z ChPL leku Trimbow z komorą inhalacyjną, tzw. spacer'em, nie ma uzasadnienia dla wykluczenia leków w postaci inhalatorów proszkowych z puli komparatorów.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Pomimo braku dowodów naukowych świadczących wyższości klinicznej ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Właściwym podejściem powinno być przeprowadzenie analizy kosztów-konsekwencji (CCA). Analiza ekonomiczna została uzupełniona o CCA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Perspektywa wspólna oraz płatnika publicznego wynikają z analizowania kosztów leków dostępnych w aptece na receptę.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W ramach uzupełnienia analiz HTA, przedstawiono wyniki CMA dla horyzontu rocznego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	ND	Ze względu na przeprowadzenie CMA oraz przyjęcie tych samych wartości użyteczności stanu zdrowia niezależnie od stosowanego leczenia, efekty zdrowotne nie wpływają na wyniki analiz.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na horyzont analizy nie przekraczający roku, nie dyskontowano kosztów i efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Przyjęto założenie, że zarówno pacjenci stosujący Trimbow, jak i terapię alternatywną, uzyskują taką samą, dobrą kontrolę choroby. Przytoczono dane dotyczące wartości użyteczności dla polskiej populacji. <u>Ze względu na technikę analityczną, tj. CMA i CCA wartości użyteczności nie wpływają na ostateczne wnioskowanie z przeprowadzonej analizy.</u>
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszową dla CMA i CCA.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- *Stosunkowo krótki horyzont czasowy. Astma jest schorzeniem przewlekłym. Należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na fakt, iż wszystkie koszty odniesione są do wartości na DDD. Przyjęty 90-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanego do refundacji opakowania preparatu Trimbow® pMDI w dawce 172/5/9 µg (30 DDD) oraz komparatorów – Fostex® pMDI 200+6 µg oraz Formodual® pMDI 200+6 µg (45 DDD) oraz Enerzair Breezhaler® 114+46+136 mg (30 DDD).*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- Autorzy analizy nie poddali ocenie możliwości stosowania innych rodzajów inhalatora, jako komparatora dla leku Trimbow. Uznano, jako potencjalne komparatory, wyłącznie produkty lecznicze w postaci leku analogicznej jak wnioskowany lek, tj. inhalatorów ciśnieniowych. Natomiast w przypadku, gdy pacjent ma trudność w koordynacji uruchomienia inhalatora z wykonaniem wdechu, możliwe jest zastosowanie komory inhalacyjnej, tzw. spejsera, dzięki czemu pacjent może przyjąć lek krótką chwilę po uruchomieniu inhalatora i uwolnieniu z niego do komory inhalacyjnej, dawki leku. Zgodnie z ChPL Trimbow, „jeśli pacjentom jest trudno zsynchronizować inhalację aerozolu z wdechem, mogą korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus” (ChPL Trimbow). W związku z powyższym, nie ma istotnego uzasadnienia do ograniczania puli komparatorów wyłącznie do inhalatorów tego samego rodzaju, co lek wnioskowany, tj. inhalatorów ciśnieniowych.
- Autorzy analizy nie poddali ocenie możliwości stosowania terapii ICS+LABA+LAMA, z zastosowaniem innego steroidu wziewnego niż beklometazon, czyli jednego ze składników komparatorów uwzględnionych w analizie wnioskodawcy. Zarówno wytyczne postępowania klinicznego, jak i ankietowany ekspert kliniczny dopuszczają stosowanie schematu obejmującego innych lek z grupy ICS, np. budezonid.
- Zgodnie z zaistnieniem okoliczności określonych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zasadnym było przeprowadzenie porównania z technologią medyczną o najniższym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Autorzy analizy przeprowadzili porównania z wybranymi przez siebie komparatorami i jedynie w analizie wrażliwości wyznaczali dla nich cenę progową, bez wskazywania na terapię o najniższym wskaźniku CUR.
- Zidentyfikowano błąd działania pliku modelu analizy ekonomicznej. W zakładce „Parametry”, po modyfikacji Wariantu ceny, z uwzględnieniem lub bez udziału w liście 65+, nie odnotowano zmiany wartości parametrów oraz wyników.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu założono, że pacjenci przyjmujący LABA+LAMA+ICS (HD) lub LABA+ICS (HD) oraz LAMA uzyskują dobrą kontrolę choroby. Z tego względu w analizie podstawowej uwzględniono wartość użyteczności pochodzącą z publikacji Vieira 2024 dotyczącą populacji pacjentów z astmą, których choroba jest dobrze kontrolowana – 0,97 (0,04). Należy zwrócić uwagę, że analiza wrażliwości wskazuje na nieistotny wpływ tej zmiennej na wnioskowanie.
- Niepewność dotyczącą wpisania leku na listę 65+. W analizie założono, że preparat Trimbow® pMDI w dawce 172/5/9 µg zostanie wpisany na listę 65+. Wynika to z faktu, że wszystkie refundowane preparaty opcjonalne znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż.
- Niepewność dotyczącą odsetka pacjentów 65+. Odsetek pacjentów 65+ został wyliczony na podstawie danych pochodzących ze sprawozdania NFZ za okres styczeń-grudzień 2024 [NFZ 12.2024]. Mimo, że dane te w sposób stosunkowo precyzyjny określają odsetek pacjentów 65+ to mogą być obciążone błędem.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- Analiza danych udostępnionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia wskazuje, że udział pacjentów w wieku 65+ w całkowitej liczbie pacjentów dorosłych z rozpoznaną astmą u których zrefundowano skojarzenie ICS w wysokiej dawce + LABA wynosi około 58%.
- Niezależnie od powyższego, metodyka szacowania odsetka pacjentów stosujących leki bezpłatnie w ramach wykazy 65+ nie została wystarczająco dokładnie opisana w dokumencie analizy ekonomicznej. Model elektroniczny również uniemożliwia weryfikację poprawności przyjętych obliczeń i założeń.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż w ramach walidacji wewnętrznej testowano zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii). W opinii autorów analizy, walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

Walidacja zewnętrzna

Autorzy analizy ekonomicznej nie przeprowadzili walidacji zewnętrznej. Uzasadniając to, wskazali że „Niniejsza analiza stanowi analizę minimalizacji kosztów, w której przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii Trimbow® pMDI oraz terapii opcjonalnych, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Ze względu na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych, odstąpiono od przeprowadzania walidacji zewnętrznej.”

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami ekonomicznymi dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego, tj. zastosowania w analizowanej populacji chorych jednoskładnikowego produktu leczniczego, analogicznego w swoim składzie z lekiem wnioskowanym, w porównaniu z zastosowaniem terapii trójskładnikowej (ICS+LABA+LAMA).

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca zidentyfikował jedną analizę ekonomiczną, Orlovic 2022.

Analiza miała na celu zweryfikowanie opłacalności ekonomicznej stosowania w populacji pacjentów, u których astma nie była kontrolowana przez zastosowanie ICS+LABA.

Zgodnie z treścią Analizy wnioskodawcy, W ramach tej analizy leczenie BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg pMDI jest tańsze oraz wiąże się z wyższą skutecznością w porównaniu z BDP/FF w dawce 172/5 µg pMDI plus Tio. Wnioski te różnią się z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdział 3).

W analizie Orlovic 2022 zastosowano model Markova, z dożywotnym horyzontem czasowym analizy i długość trwania cyklu wynoszącą jeden tydzień. Model zakładał dowolne przejścia pomiędzy czterema stanami: brak

zaostżeń, średnie zaostżenia, ciężkie zaostżenia bez hospitalizacji, ciężkie zaostżenia z hospitalizacją, śmierć (stan pochłaniający). Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami oparto o dane pochodzące z badań TRIGGER oraz TRIMARAN, których ograniczenia omówiono w rozdziale 4.3.1.2 AWA. Modelowanie przeprowadzono z wykorzystaniem danych dotyczących brytyjskiego systemu ochrony zdrowia. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia oraz umieralności pacjentów w populacji ogólnej zaczerpnięto z wybranych publikacji dotyczących Wielkiej Brytanii. Analogicznie, koszty terapii oraz leków pozyskano w oparciu o dane brytyjskiego NHS. Przeprowadzono zarówno deterministyczną (dane z górnego oraz z dolnego przedziału ufności danych wejściowych oraz analiza trzech wybranych scenariuszy), jak i probabilistyczną analizę wrażliwości. Zastosowano stopę dyskontową wynoszącą 3,5% dla kosztów oraz efektów zdrowotnych.

W każdym z analizowanych scenariuszy, stosowanie średnich i wysokich dawek beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumarate + glikopirynium było kosztowo-efektywne, w porównaniu ze stosowaniem średnich lub wysokich dawek beklometazonu dipropionianu + fumaranu formoterolu, przy założeniu progu gotowości do zapłaty (WTP) wynoszącego 20,000 GBP/QALY. Stosowanie wysokich dawek beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumarate + glikopirynium było terapią dominującą w porównaniu ze stosowaniem tego samego połączenia leków z zastosowaniem dwóch inhalatorów (beklometazonu dipropionianu + formoterolu fumarate / glikopirynium).

Warto odnotować, iż afiliacja autorów opracowania wskazuje, iż są oni pracownikami podmiotu odpowiedzialnego dla wnioskowanej terapii, tj. Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italy.

Z uwagi na ograniczenia publikacji Olrovic 2022 oraz odmienne podejście analityczne w stosunku do analiz wnioskodawcy, przeprowadzono dalsze wyszukiwanie opracowań naukowych.

W pierwszym kroku, dokonano ponownego wyszukiwania baz danych medycznych, z zastosowaniem strategii zamieszczonej w analizach wnioskodawcy, oraz po jej modyfikacji – celem zwiększenia czułości. W efekcie, nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł informacji, które wymagałyby włączenia do niniejszej analizy weryfikacyjnej.

W drugim kroku, przeprowadzono wyszukiwanie zasobów internetowych serwisu INAHTA oraz wykorzystano wyszukiwarkę internetową, celem identyfikacji innych raportów HTA oraz analiz farmakoekonomicznych dotyczących aktualnego problemu decyzyjnego. Nie zidentyfikowano dodatkowych opracowań naukowych, które powinny zostać włączone do analizy weryfikacyjnej.

W trzecim kroku, poddano analizie rekomendacje refundacyjne oraz dostępną do nich dokumentację analityczną. Szczegółowe wnioski płynące z rekomendacji zostały omówione w rozdziale 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.

Z uzasadnień rekomendacji francuskiej (HAS 2021) niemieckiej (G-BA 2021, IQWiG 2021) oraz australijskiej (PBAC 2022) wynika, że nie udowodniono wyższej wartości klinicznej ze stosowania wnioskowanego leku, w porównaniu z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Dodatkowo PBAC przeprowadził CMA i podkreślił w swojej rekomendacji, że koszt stosowania wnioskowanego leku nie powinien być wyższy w porównaniu z najtańszymi lekami, w porównywalnych dawkach, stosowanymi w trójskładnikowej terapii astmy. Co ważne, w rekomendacji PBAC 2022 wskazano że każda terapia składająca się ICS w średniej lub wysokiej dawce, w połączeniu z LABA oraz LAMA może być terapią alternatywną dla Trimbow.

Porównywalna skuteczność W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Braidó 2025 opublikowany po dacie złożenia wniosku. Dla porównania BDP/FF/GLY względem MF/IND/G nie odnotowano istotnie statystycznych różnic dla 4 ocenianych punktów końcowych. W zakresie wielkości efektu, to była zbliżona dla umiarkowanych i ciężkich zaostżeń, FEV1 (przed podaniem terapii) oraz odpowiedzi wg ACQ-7, natomiast odnotowano pewne różnice numeryczne na korzyść BDP/FF/GLY w zakresie ciężkich zaostżeń.

Komentarz Agencji

Należy uznać, iż podejście do analizy ekonomicznej zakładające brak wyższości wnioskowanego leku względem komparatorów należy uznać za zbieżne z ocenami przeprowadzonymi przez inne agencje HTA.

Podejście analityczne jest też zbieżne z wnioskami przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową, przeprowadzoną po złożeniu wniosku refundacyjnego – Braidó 2025. Dla porównania BDP/FF/GLY względem MF/IND/G nie odnotowano istotnie statystycznych różnic dla 4 ocenianych punktów końcowych. W zakresie wielkości efektu, to była zbliżona dla umiarkowanych i ciężkich zaostżeń, FEV1 (przed podaniem terapii) oraz odpowiedzi wg ACQ-7. Odnotowano jedynie pewne różnice numeryczne na korzyść BDP/FF/GLY w zakresie ciężkich zaostżeń.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne w zakresie wyznaczenia ceny progowej w rozdziale 5.2.2 analizy weryfikacyjnej. Obliczenia własne przeprowadzono bez uwzględnienia aspektu wydawania leku części świadczeniobiorców bezpłatnie w ramach wykazu 65+.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów oraz kosztów-konsekwencji. Komparatory obejmowały stosowanie terapii ICS+LABA+LAMA, z zastosowaniem dwóch (ICS/LABA + LAMA), jak i jednego (ICS/LABA/LAMA) produktu leczniczego. Założenie o braku wyższości terapii wnioskowanej nad komparatorami i realizację CMA i CCA należy uznać za poprawne i zbieżne z analizami przeprowadzanymi w ramach wydawania rekomendacji refundacyjnych przez inne agencje HTA.

Autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili wyniki kosztów i efektów dla stosowania terapii wnioskowanej oraz uśrednionego kosztu terapii alternatywnej w horyzoncie 90 dni. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, przedstawiono wyniki dotyczące horyzontu analizy obejmującego 365 dni terapii. Uwzględniono wydawanie części pacjentów leków bezpłatnie, w ramach wykazu 65+. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, obejmujące farmakoterapię. Przyjęto założenie, iż pozostałe kategorie kosztowe będą nieróżniące pomiędzy stosowanymi terapiami. Na uwagę zasługuje brak refundacji w leczeniu astmy jednoskładnikowego leku zawierającego LAMA, tj. tiotropium. Całkowity koszt terapii jednoskładnikowym produktem LAMA ponoszony jest przez świadczeniobiorcę i powoduje on dużą różnicę wyników analizy z perspektywy wspólnej względem perspektywy płatnika publicznego.

Ze względu na zastosowaną metodologię analityczną, przyjęto takie same wartości użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów stosujących zarówno terapię ocenianą, jak i komparatory. Zastosowano dane dotyczące polskiej populacji pacjentów, którzy uzyskali dobrą kontrolę choroby. Ten parametr był badany w ramach analizy wrażliwości. Wartości zastosowanych użyteczności nie miały istotnego wpływu na kierunek wnioskowania, co popierają wyniki analizy wrażliwości.

Dobór komparatorów w analizie wnioskodawcy był prawidłowy, aczkolwiek niepełny. Nie uwzględniono stosowania, jako terapii alternatywnej, innych połączeń formoterolum z ICS, oraz inhalatorów proszkowych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Trimbow w miejsce alternatywnych leków wziewnych jest [redacted] i porównywalnie skuteczne. Koszt 90 dniowej terapii jest [redacted], zarówno bez zastosowania, jak i z zastosowaniem mechanizmu dzielenia ryzyka, w każdej z analizowanych perspektyw. Z perspektywy płatnika publicznego, jest to koszt [redacted]. Z perspektywy wspólnej, jest to koszt [redacted].

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, celem wyznaczenia ceny progowej względem technologii o najniższym współczynniku kosztu do uzyskanego efektu klinicznego, zakładając koszty wynikające z obwieszczenia refundacyjnego, tj. bez uwzględniania wydawania leku części świadczeniobiorców bezpłatnie w ramach wykazu 65+. Dodatkowo, przeprowadzono analogiczne obliczenia względem leku trójskładnikowego, Enerzair Breezhaler. Zasadność przeprowadzenia dodatkowego porównania wynika z dużego podobieństwa w/w trójskładnikowego leku z terapią wnioskowaną.

Cenę progową wyznaczono w oparciu o koszt terapii dwoma produktami leczniczymi (ICS/LABA + LAMA), ze względu na najniższe koszty ponoszone z perspektywy płatnika publicznego. Obliczona cena progowa jest [redacted] w stosunku do ceny wnioskowanej i wynosi:

[redacted]
[redacted]

Dodatkowo, przeprowadzono analogiczne porównanie z Enerzair Breezhaler. W scenariuszu bez stosowania mechanizmu dzielenia ryzyka, cena leku Trimbow, przy której koszt stosowania byłby równy kosztowi terapii z użyciem leku Enerzair Breezhaler, [redacted]. W scenariuszu ze stosowaniem mechanizmu dzielenia ryzyka, cena leku Trimbow, przy której koszt stosowania byłby równy kosztowi terapii z użyciem leku Enerzair Breezhaler, wynosi [redacted] w stosunku do ceny wnioskowanej. Z perspektywy płatnika publicznego, zastosowanie mechanizmu dzielenia ryzyka [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

Celem analizy było, zgodnie z treścią analizy wnioskodawcy, *oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Trimbow® pMDI (beklometazon dipropionianu 172 µg + formoterol fumaranu dwuwodny 5 µg + glikopironium 9 µg: BDP/FF/G w dawce 172/5/9 µg) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długodziałającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Trimbow u dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Trimbow u dorosłych pacjentów z astmą, z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca w wariancie podstawowym analizy populację docelową określił w oparciu o powszechnie dostępne dane demograficzne oraz epidemiologiczne, dotyczące polskiej populacji. W oparciu o dane udostępnione przez GUS, NFZ oraz publikację Hekking 2015, oszacowano liczebność populacji docelowej na około 63 tys. pacjentów. Ostatecznie wyniki oszacowań nie zostały wykorzystane celem oszacowania populacji stosującej lek Trimbow w przypadku objęcia go refundacją. Zużycie leku Trimbow, w przypadku objęcia go refundacją, było oszacowane w oparciu o prognozę sprzedaży uwzględnionych przez autorów analizy wnioskodawcy komparatorów.

Szczegóły metody obliczeń oraz wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdział 2.1.1)

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Ludność Polski w 2023 r.	37 637 000	Polska w liczbach 2024
Odsetek dorosłych	81,7%	Polska w liczbach 2024
Dorośli w 2023 r.	30 749 429	Wyliczenia własne wnioskodawcy
Odsetek chorych na astmę	5,7%	NFZ o zdrowiu. Astma.
Dorośli chorzy na astmę w Polsce	1 752 717	Wyliczenia własne wnioskodawcy
Odsetek chorych na astmę ciężką z niewystarczającą kontrolą objawów choroby	3,6%	Hekking 2015
Dorośli chorzy na ciężką astmę z niewystarczającą kontrolą objawów choroby	63 097	Oszacowania własne wnioskodawcy

Dawkowanie

Dawkowanie technologii ocenianej oraz komparatorów oparto o zużycie jednej jednostki DDD dziennie. Uwzględniona w obliczeniach liczba jednostek DDD zawartych w pojedynczym opakowaniu została zweryfikowana przez analityków agencji, jest spójna z dawkowaniem dopuszczalnym w charakterystykach produktów leczniczych i stosowaną liczbą DDD w opakowaniu, przyjętą do wyznaczania marż, limitów i odpłatności w odpowiednich grupach limitowych wykazu refundacyjnego. Poniższa tabela zawiera liczbę DDD przyjętą do obliczeń.

Tabela 27. Liczba DDD zawarta w leku Trimbow oraz komparatorach

Nazwa produktu leczniczego	Liczba DDD w opakowaniu
Trimbow, aerozol inh., roztwór, 172 µg + 5 µg + 9 µg/dawkę inhalacyjną	30,00
Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	45,00
Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	45,00
Enerzair Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 114+46+136 mg	30,00

Koszty

Analiza wpływu na budżet, w kontekście uwzględnionych kosztów, jest spójna z analizą ekonomiczną. Ze względu na przyjęcie perspektywy płatnika publicznego, w analizie nie uwzględniono kosztu substancji leczniczej tiotropium, ponieważ nie jest ona refundowana w leczeniu astmy.

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty leku wnioskowanego
- Koszty komparatorów, w przypadku ich refundacji w leczeniu astmy.

Udziały w rynku

Liczebność pacjentów, która faktycznie rozpocznie leczenie z wykorzystaniem produktu leczniczego Trimbow w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji określono w oparciu o prognozę zużycia leku wnioskowanego, z założeniem analogicznego rozwoju rynku, jaki miał miejsce dla podobnego produktu leczniczego, tj. Enerzair Breezhaler.

Liczbę pacjentów leczonych w ostatnim miesiącu danego roku analizy oszacowano na poziomie [] oraz [], odpowiednio w I i II roku, zaś średnia liczba pacjentów stosujących leczenie w ciągu danego roku została oszacowana na poziomie [] i [] pacjentów. Wariant minimalny oraz maksymalny oszacowano jako liczbę chorych w wariancie podstawowym odpowiednio pomniejszoną oraz powiększoną o 27%.

Oszacowania populacji zostały przeprowadzone w oparciu o realne zużycie leku Enerzair Breezhaler, a zatem zakładają one 100% compliance pacjentów stosujących leczenie.

Wyniki oszacowań zawarte są w tabeli poniżej, zaś metoda szacowania jest opisana w rozdziale 2.1.4 analizy wnioskodawcy.

Tabela 28. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	■	■	Oszacowanie własne oparte na danych sprzedażowych NFZ.
Minimalny	■	■	73% wariantu najbardziej prawdopodobnego (odsetek oszacowany na podstawie prognozy rynku Enerzair® oraz dolnej granicy 90% CI)
Maksymalny	■	■	127% wariantu najbardziej prawdopodobnego (odsetek oszacowany na podstawie prognozy rynku Enerzair® oraz górnej granicy 90% CI)

* liczba pacjentów leczonych w 12 miesiącu danego roku analizy/średnia liczba pacjentów stosujących leczenie w ciągu danego roku

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	63 097	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS wskazują na wzrost wydatków o 0,19 mln zł w I roku oraz 0,52 mln zł w II roku refundacji, natomiast w wariantcie z RSS ■ wydatków wyniesie ■ zł w I oraz ■ zł w II roku refundacji. Nie przeprowadzono analizy w perspektywie wspólnej.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	192 054	520 127	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. 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?	NIE	Wnioskodawca przyjął wyłączone założenie, że dynamika sprzedaży leku Trimbow będzie analogiczna, jak dla innego leku trójskładnikowego Enerzair Breezhaler i będzie przejmować rynek wyłącznie leków w postaci inhalatorów ciśnieniowych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Za niewystarczający należy uznać opis założeń dotyczących przejmowania udziałów rynkowych wyłącznie od innych produktów leczniczych w formie inhalatorów ciśnieniowych.
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	Oszacowania w BIA zostały oparte na danych udostępnionych przez NFZ, jednak założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek wiążą się z niepewnością (szczegółowo rozdz. 6.3.1).
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	Informacje zawarte w rozdziale 3.1.2.2 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Informacje zawarte w rozdziale 3.1.2.2 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości obejmującą analizę jednokierunkową z uwzględnieniem maksymalnego i minimalnego przewidywanego poziomu sprzedaży leku Trimbow. Dodatkowo, uwzględnił scenariusz, w którym Trimbow nie zostaje wpisane na listę leków 65+.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 4 AWB wnioskodawcy):

1. Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej, w której zostanie zastosowana wnioskowana technologia. W analizie wykorzystano rozwój rynku preparatu Enerzair Breezhaler®. Mimo, że dane te wydają się w sposób wystarczająco precyzyjny określać liczebność populacji docelowej, to mogą być one naznaczone błędem. Rynki poszczególnych preparatów mogą ulec zmianie na przestrzeni kolejnych lat. Niepewność tę testowano w wariancie minimalnym i maksymalnym analizy.

Komentarz Analityków Agencji

Liczebności pacjentów, u których produkt leczniczy Trimbow byłby stosowany po objęciu refundacją wskazana przez eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, tj. łącznie 28-32 tys. w I roku oraz 24,5-28 tys. w II roku. Jest to liczba pacjentów zbieżna z liczbą pacjentów, którzy stosowali refundowany lek Trimbow w średniej dawce, w latach 2023 i 2024 w oparciu o dane NFZ (odpowiednio 25,2 tys. oraz 31,9 tys. pacjentów). Jednocześnie, jest

to około 10% średniej liczby pacjentów, którzy w latach 2021-2014 mieli zrefundowane leki zawierające skojarzenie ICS+LABA (wysokie dawki) oraz u których w tym samym roku sprawozdano kod ICD-10: J45 lub J46 (szczegóły rozdz. 3.3).

Wnioskodawca oszacował populację, na liczbę [REDAKTOWANO] Należy w tym miejscu wskazać, że [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]. Wnioskodawca oparł swoje założenia o dynamikę sprzedaży jednego z analizowanych komparatorów, tj. Enerzair Breezhaler. Autorzy analizy nie uwzględnili, że Enerzair Breezhaler zawiera inny LABA (indakaterol), niż lek wnioskowany (formoterol) który zgodnie z wytycznymi oraz opinią eksperta klinicznego jest preferowanym LABA w leczeniu astmy. A zatem, ze względu na różnicę w zakresie LABA, faktyczne zużycie leku po objęciu refundacją może być większe, w stosunku do wyników analiz wnioskodawcy.

W ocenie analityków, potencjalna pula pacjentów, którzy mogliby skorzystać z refundowanej terapii Trimbow obejmuje pacjentów uprzednio stosujących wysoką dawkę ICS/LABA, z wykorzystaniem formoterol jako LABA, z zastosowaniem zarówno inhalatora ciśnieniowego, jak i proszkowego, i którzy uzyskali zaostrzenie astmy w poprzednim roku. W opinii ankietowanego przez agencję eksperta klinicznego, *dopuszczalne jest odniesienie się także do połączenia budesonid z formoterolem*, jako potencjalnego komparatora dla leku Trimbow. Zgodnie z ChPL Trimbow, *„jeśli pacjentom jest trudno zsynchronizować inhalację aerozolu z wdechem, mogą korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus”* (ChPL Trimbow). W związku z powyższym, nie ma istotnego uzasadnienia do kategorycznego ograniczania puli komparatorów wyłącznie do inhalatorów tego samego rodzaju, co lek wnioskowany, tj. inhalatorów ciśnieniowych oraz leków o tym samym rodzaju ICS+LABA.

2. *Niepewność dotyczącą wpisania leku na listę 65+. W analizie założono, że preparat Trimbow® pMDI (w dawce 172/5/9 µg) zostanie wpisany na listę 65+. Wynika to z faktu, że Enerzair Breezhaler®, Fostex® pMDI 200+6 µg oraz Formodual® pMDI 200+6 µg znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant, w którym Trimbow® pMDI (w dawce 172/5/9 µg) nie zostaje wpisany na listę 65+.*
3. *Niepewność dotyczącą odsetka pacjentów 65+. Odsetek pacjentów 65+ został wyliczony na podstawie danych pochodzących ze sprawozdania NFZ za okres styczeń-grudzień 2024 [NFZ 12.2024]. Mimo, że dane te w sposób precyzyjny określają od-setek pacjentów 65+ to mogą być naznaczone błędem.*

Komentarz Analityków Agencji

Kluczowe ograniczenie analizy wnioskodawcy stanowi szacowanie liczebności populacji stosującej wnioskowaną terapię. Aspekt braku udostępniania terapii bezpłatnie w ramach wykazu 65+ został uwzględniony w analizie wrażliwości. Odsetek pacjentów stosujących wysokie dawki ICS+LABA oraz Enerzair Breezhaler w wieku 65+ to odpowiednio około 58% oraz 54% w oparciu o uzyskane dane NFZ (szczegóły rozdz. 3.3).

4. *Tiotropium nie jest refundowany w leczeniu astmy, dlatego jego koszty stosowania z perspektywy NFZ są wyzerowane. Powoduje to znaczne obniżenie kosztów komparatorów ponoszonych przez płatnika publicznego.*

Dodatkowe ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet są analogiczne, jak ograniczenia analizy ekonomicznej. Zostały opisane w części 5.3.1. AWA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (z uwzględnieniem maksymalnego oraz minimalnego zakresu przedziału ufności prognozy zużycia komparatorów) oraz analizę scenariusza, w którym wnioskowany lek nie jest uwzględniony w wykazie 65+ (szczegóły: rozdz. 2.1.5, 3.3, 3.4 oraz 3.5 AWB wnioskodawcy).

Zakres zmienności wyników analizy w oparciu o minimalny i maksymalny szacunek zużycia leku wnioskowanego wyniósł:

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant, w którym Trimbow nie zostaje wpisany na listę 65+. Wyniki oszacowań zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami analizy wnioskodawcy w zakresie przyszłych udziałów w rynku ocenianego produktu leczniczego, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w oparciu o estymowaną przez eksperta klinicznego ankietowanego przez agencję liczbę pacjentów, potencjalnie korzystających z terapii lekiem Trimbow.

Tabela 33. Liczba pacjentów stosująca refundowany lek Trimbow – oszacowania w oparciu o opinię eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT

Kategoria kosztów	Liczba pacjentów korzystających z refundowanego leku Trimbow	
	Rok I	Rok II
Obecna liczba chorych w Polsce	35-40 tys.	35-40 tys.
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ok. 80% populacji	Ok. 70% populacji
Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	28-32 tys.	24,5 – 28 tys.

Kolejno, oszacowano realne zużycie leku Trimbow, wyrażone w liczbie zużytych jednostek DDD. W oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w raporcie dot. astmy, skala przestrzegania zaleceń

lekarzy przez pacjentów dotkniętych astmą, kwestia ciągłości terapii pozostaje problematyczna [NFZ – Astma 2021].

W oparciu o wyniki analizy ciągłości farmakoterapii substancją czynną budesonidem (tabela 2.19, s.47 raportu NFZ) oszacowano liczbę jednostek DDD sterydu wziewnego, zużytą przez analizowaną populację pacjentów dorosłych. Przyjmowano zużycie DDD na poziomie najwyższej wartości z danego przedziału (zużycia DDD)⁵. Oszacowano, że analizowana populacja pacjentów w wieku od 18 roku życia, licząca 61,4 tys. osób, zużyła jedynie 14241,76 tys. jednostek DDD w okresie obserwacji wynoszącej 540 dni.

Tabela 34. Liczba pacjentów stosujących budesonidem oraz zużycie DDD w okresie 540 dni

Kategoria kosztów	Poniżej 90 DDD	90-179 DDD	180-359 DDD	360-431 DDD	432 i więcej DDD	Suma
Liczba pacjentów [tys.]	25,94	12,44	13,55	2,65	6,8	61,38
Zużycie DDD [tys.]	2334,58	2227,64	4865,38	1142,32	3671,84	14241,76

W dalszej części oszacowań, przyjęto założenie, że zużycie leków w populacji docelowej będzie nie niższe, niż w analizowanej powyżej populacji pacjentów dorosłych, i będzie wiązać się ze średnim zużyciem około 156 jednostki DDD na jednego pacjenta na rok.

Tabela 35. Liczba pacjentów i zużycie DDD w skali roku – obliczenia własne

Parametr	Rok I	Rok II
Liczba pacjentów [min]	28 000	24 500
Liczba pacjentów [max]	32 000	28 000
Zużycie DDD [min]	4 368 000	3 822 000
Zużycie DDD [max]	4 992 000	4 368 000
Zużycie DDD [średnie]	4 680 000	4 095 000

Uwzględniając stanowisko Konsultanta Wojewódzkiego (Rozdział 3.4.2 AWA, tabela 7) w zakresie zmiany struktury rynku, w przypadku objęcia leku Trimbow refundacją, oszacowano potencjalne zużycie leku oraz koszty refundacji.

Koszt refundacji za jednostkę DDD

Trimbow i komparatorów został oszacowaniami w oparciu o dane wynikające z obwieszczenia refundacyjnego oraz szacunków wnioskodawcy. Wydawanie leku bezpłatnie części świadczeniobiorców w ramach wykazu 65+ nie zostało uwzględnione, gdyż te oszacowania także były obarczone niepewnością. W przypadku wariantu z RSS

Tabela 36. Liczba pacjentów i zużycie DDD w skali roku – obliczenia własne

Parametr	Wydatki inkrementalne [mln zł]		Różnica [%]	
	I rok	II rok	I rok	II rok

Istotne różnice w wynikach obliczeń własnych, oraz wyników AWB wnioskodawcy, , wynikają z odmiennych założeń w zakresie

Powyższe obliczenia wiążą się z ograniczeniami, które należy wziąć pod uwagę. Założono, że pełna populacja pacjentów zacznie stosować lek Trimbow w momencie objęcia go refundacją, co może nie odzwierciedlać realnej praktyki, związanej z cyklicznością wizyt kontrolnych pacjentów i wdrażania nowej terapii w przypadku spełnienia kryteriów klinicznych. Powyższe podejście wydaje się w pewnym stopniu kompensować oszacowane zużycie leku na poziomie około 156 jednostek DDD w skali 365 dni w roku (czyli poziom compliance na poziomie około 43%), najprawdopodobniej nieadekwatne dla choroby o ciężkim przebiegu i – w tym przypadku - zaniżające wyniki

⁵ Przykładowo, dla zakresu od 0 do 90 DDD, przyjmowano zużycie 90.

oszacowań. Przyjęte założenie również nie uwzględnia ważnego czynnika, jakim jest skala zaawansowania choroby. Można spodziewać się, że pacjenci z zaawansowaną postacią astmy są bardziej skłonni do rzetelnego przestrzegania zaleceń lekarskich w stosunku do ogólnej populacji chorych. Dowodzą tego wyniki badań dot. innego leku trójskładnikowego, tj. Enerzair Breezhaler. W horyzoncie obserwacji wynoszącym 1 i 3 miesiące, odnotowano, iż odpowiednio u 82,8% oraz odpowiednio 72,4% pacjentów wykazało adherencję do zaleceń lekarskich na poziomie nie niższym, niż 80% [PTA/PTChP 2024].

6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trimbow z perspektywy NFZ w wariantie bez RSS spowodują wzrost wydatków płatnika publicznego o 0,19 mln zł w I roku oraz 0,52 mln zł w II roku refundacji, natomiast w wariantie z RSS wydatków wyniesie . Nie przeprowadzono analizy w perspektywie wspólnej.

Analiza scenariuszy skrajnych, zakładających zmienność wartości oszacowań liczby zrefundowanych opakowań w zakresie wskazuje na zmienność wyników analizy w zakresie:

–

W opinii analityków agencji, analiza wpływu na budżet wnioskodawcy obarczona jest bardzo istotnymi ograniczeniami. Uwagi w tym zakresie zostały omówione w części 6.3.1 AWA. Ograniczenia mogą prowadzić do istotnego, nawet około zaniżenia wyników oszacowań w zakresie liczebności populacji stosującej wnioskowany lek. Zgodnie z szacunkami ankietowanego eksperta klinicznego, obecna liczba chorych w Polsce, która mogłaby skorzystać z produktu leczniczego Trimbow, to „ok. 35-40 tys. pacjentów w Polsce, co stanowi ok. 10% populacji ogólnej chorych na astmę”. Natomiast lek byłby stosowany w około 80%-70% populacji tych pacjentów. Oznacza to stosowanie leku przez średnio około 28 tys. pacjentów w skali roku. Stoi to w kontraście z wynikami obliczeń wnioskodawcy dla scenariusza maksymalnego, zakładającego stosowanie wnioskowanego leku w drugim roku refundacji przez około 1200 świadczeniobiorców, z założeniem pełnego compliance. W związku z powyższym, wyniki oszacowań wpływu na budżet i wnioski płynące z analizy wnioskodawcy należy traktować z bardzo dużą ostrożnością.

W związku z powyższymi ograniczeniami przeprowadzono obliczenia własne. Zostały one przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia refundacji leków w ramach wykazy 65+. Uwzględniono oszacowania liczebności populacji i dynamiki rynku przeprowadzone w oparciu o opinię eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję Oceny, zaś compliance pacjentów obliczono w oparciu o dane opublikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Szczegółowe informacje o metodologii obliczeń oraz ich ograniczeniach zostały omówione we wcześniejszym rozdziale analizy weryfikacyjnej.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Trimbow, 172 mcg beklometazonu dipropionianu + 5 mcg formoterolu fumaranu dwuwodnego + 9 mcg glikopironium, aerozol inhalacyjny, roztwór we wskazaniu „Leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.03.2025 r. oraz 10.03.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Trimbow, asthma, beclometasone dipropionate, formoterol fumarate dehydrate, beclometasone, formoterol, glycopyrronium bromide. Zakładając, iż odnalezione dokumenty mogą odnosić się do finansowania terapii złożonej z analizowanych substancji leczniczych podawanych w dwóch lub trzech odrębnych produktach leczniczych, bądź ogólnie, polifarmakoterapii astmy, nie ograniczono zakresu przeglądu rekomendacji datą rejestracji wnioskowanego produktu leczniczego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak dowodów naukowych wykazujących wyższość kliniczną leku Trimbow względem komparatora obejmującego terapię trójkową w badaniu TRIGGER. Wskazano również, że każdy schemat terapeutyczny obejmujący wysoką dawkę ICS/LABA/LAMA może stanowić terapię alternatywną oraz potencjalny punkt odniesienia w kontekście ceny wnioskowanego leku. Agencja australijska wskazuje, że decyzja o przepisaniu leku Trimbow z refundacją powinna mieć miejsce po weryfikacji uprzednio stosowanej farmakoterapii, przestrzegania zaleceń lekarskich oraz poprawnej techniki używania inhalatora. Podobnie, agencja francuska wskazuje, że przed jednoznacznym zdiagnozowaniem ciężkiej astmy i eskalacji leczenia, niezbędne jest zweryfikowanie umiejętności stosowania inhalatorów i przestrzegania zaleceń lekarskich przez świadczeniobiorcę. W rekomendacji negatywnej wydanej przez agencję irlandzką uznano wnioskowaną cenę jako zbyt wysoką, w stosunku do innych sposobów leczenia wnioskowanego stanu klinicznego.

Niemiecka agencja GBA oceniła, iż lek Trimbow nie wnosi dodatkowej korzyści klinicznej względem stosowania wysokiej dawki ICS+LABA+LAMA.

Francuska agencja HAS w rekomendacji pozytywnej wskazała na brak dodatkowych korzyści terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, w populacji pacjentów dorosłych. Wskazano na dostępność alternatywnych terapii stosowanych w analizowanym stanie klinicznym oraz brak dowodów naukowych wykazujących istotną kliniczną przewagę Trimbow nad terapiami alternatywnymi. Jednocześnie wskazuje, że sposób leczenia pacjentów w badaniach klinicznych odbiegał od aktualnie preferowanej metody MART, polegającej na stosowaniu ICS+formoterol zarówno jako terapii stanowiącej leczenie podstawowe, jak i doraźne. Sugeruje się, że stosowanie leku TRIMBOW może pozbawiać pacjentów możliwości stosowania tego schematu leczenia. Warto odnotować, że HAS wydał rekomendację dla obydwu zarejestrowanych dawek leku Trimbow.

Agencja australijska zwróciła uwagę, iż koszt stosowania wnioskowanego leku nie powinien być wyższy w porównaniu z najtańszymi lekami, w porównywalnych dawkach, stosowanymi w terapii trójskładnikowej. Jednocześnie wskazano, że każdy ICS w średniej lub wysokiej dawce, w połączeniu z LABA oraz LAMA stanowi terapię alternatywną dla produktu Trimbow. Jako kryteria wdrożenia leku u konkretnego świadczeniobiorcy podano m.in. weryfikację przestrzegania przez pacjenta zaleceń lekarskich oraz umiejętności prawidłowego stosowania inhalatora.

Agencja niemiecka oceniała w 2021 zastosowanie leku w wysokiej dawce, w analizowanym wskazaniu u pacjentów dorosłych. Jako terapię porównawczą wskazano wysokodawkowe ICS oraz LABA i LAMA, bez wskazywania na konkretne substancje stanowiące terapię trójskładnikową. Leczenie obejmujące ICS w dużych dawkach oraz LABA i LAMA została określona przez G-BA jako odpowiednia terapię porównawczą. W oparciu o wyniki badania TRIGGER nie wykazano dodatkowej wartości klinicznej w porównaniu z inną terapią trójskładnikową, składającą się z beklometazonem/formoterol + tiotropium.

Dodatkowo Walijska AWMMSG w 2021 r. wykluczyła produkt leczniczy Trimbow we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym wskazaniem z procesu przeprowadzania oceny technologii medycznej, ze względu na to, że jest on skojarzeniem istniejących leków.

W rekomendacji negatywnej wydanej przez agencję irlandzką uznano wnioskowaną cenę jako zbyt wysoką, w stosunku do innych sposobów leczenia wnioskowanego stanu klinicznego. Ocena przeprowadzona została w metodologii tzw. „Rapid review”.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne Trimbow, 172 mcg beklometazonu dipropionianu + 5 mcg formoterolu fumaranu dwuwodnego + 9 mcg glikopironium

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021 (Francja)	Przewlekłe leczenie astmy u osób dorosłych; niedostatecznie kontrolowana astma przewlekłym leczeniem skojarzonym dużą dawką wziewnego kortykosteroidu i długo działającego agonisty receptora beta2, u pacjentów u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy	Rekomendacja pozytywna, w przypadku niepowodzenia terapii z zastosowaniem wysokiej dawki ICS+LABA.⁶ <u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u> Korzyści kliniczne produktu leczniczego TRIMBOW są umiarkowane w analizowanym wskazaniu. <u>Dodatkowa korzyść terapeutyczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u> Brak (ASMR V). Uwzględniając: - wykazanie wyższości terapii trójskładnikowej składającej się z dipropionianu beklometazonu/ formoterolu fumaranu/ glikopironiowego bromku w <u>średniej lub dużej dawce w porównaniu z terapią dwuskładnikową LABA/ICS w średniej lub wysokiej dawce</u> w zakresie wpływu na czynność płuc, pod względem zmiany FEV1 po 26 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy) w dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą; pomimo: - niewielkiej istotności klinicznej analizowanego pierwszorzędowego punktu końcowego, jak i uzyskanego efektu klinicznego - w badaniach zaobserwowano różnicę pomiędzy 57 ml a 73 ml w zakresie zmiany FEV1 po 26 tygodniach leczenia, - wykazania niewielkiej skuteczności w zakresie częstości występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń po 52 tygodniach - wykazano ją jedynie w badaniu, w którym oceniano średnią dawkę leku Trimbow, podczas gdy różnica w porównaniu z terapią podwójną była nieistotna statystycznie w badaniu, w którym oceniano dużą dawkę; - brak solidnych danych dotyczących kontroli astmy (wskaźnik ACQ-7 do 26 punktów) - brak solidnych danych na temat jakości życia - zaspokojenia potrzeb medycznych – częściowo pokrywane z istniejących alternatyw; Komitet uważa, że Trimbow nie wnosi klinicznej wartości dodanej do (ASMR V) w leczeniu przewlekłym astmy u dorosłych, niedostatecznie kontrolowanej za pomocą leczenia przewlekłego z zastosowaniem połączenia średniej lub dużej dawki CSI i LABA, u pacjentów u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Komitet też przypomina, że preferowaną opcją leczenia pacjenta jest strategia „MART” (ang. Maintenance And Reliever Therapy), która umożliwia leczenie podstawowe i objawowe przy użyciu tej samej kombinacji leków (niska dawka ICS + <u>formoterol</u>), która wykazała skuteczność w leczeniu zaostrzeń choroby. <u>Schemat stosowany w połączeniu z TRIMBOW obejmował stosowanie jako leczenie doraźne, salbutamolu, czyli leku z grupy SABA.</u> Komitet sugeruje, że stosowanie schematu leków zawartego w Trimbow pozbawia pacjentów pozytywnego wpływu na zaostrzenia, jaki niesie ze sobą strategia MART. Wskazano też na dostępność refundacyjną trójskładnikowego leku zawierającego ICS w średniej i wysokiej dawce+LABA+LAMA, Elerzair Breezhaler. Proponowany poziom refundacji: 30%. Dodatkowe ograniczenie refundacji: przepisywanie leku w porozumieniu z pulmonologiem.

⁶ Rekomendacja zawężyła refundację leku do stosowania w przypadku niepowodzenia terapii z użyciem średniej dawki ICS+LABA, jednak nie wskazuje jednoznacznie, która dawka leku mogłaby zostać objęta refundacją.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2022 (Australia)	Leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą leczenia podtrzymującego skojarzonego LABA i ICS, i u których w poprzednim roku wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy.	Rekomendacja pozytywna W uzasadnieniu uznano zakładaną porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanego leku względem połączenia mometazonu z indakaterolem oraz glikopironum (czyli komparatora w CMA). <u>Jednocześnie podkreślono, że każda terapia składająca się ICS w średniej lub wysokiej dawce, w połączeniu z LABA oraz LAMA może być terapią alternatywną dla Trimbow.</u> PBAC podkreślił w swojej rekomendacji, że koszt stosowania wnioskowanego leku nie powinien być wyższy w porównaniu z najtańszymi lekami, w porównywalnych dawkach, stosowanymi w terapii trójskładnikowej astmy. Komitet odnotował, że ocena leku była oparta o analizę minimalizacji kosztów i nie przewiduje się, aby wnioskowana terapia zaadresowała pilną i istotną, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną lub wносиła istotną poprawę terapii astmy w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nad połączeniem mometasonu indakaterolu oraz glikopironium (czyli komparatorem w przeprowadzonej CMA). Wynika to z dostępności alternatywnych terapii w analizowanym wskazaniu. Warunki do zastosowania refundowanego leku Trimbow, określono jako wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego zaostrzenia astmy w ciągu 12 miesięcy przed pierwszym rozpoczęciem leczenia ciężkiej astmy, które wymagało ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami, pomimo: - otrzymywania zoptymalizowanej terapii astmy, - oceny przestrzegania terapii, - oceny prawidłowej techniki inhalacji.
SMC 2022 (Szkocja)	Leczenie podtrzymujące astmy u osób dorosłych, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą leczenia podtrzymującego złożonego z długo działającego beta2-agonisty i dużej dawki wziewnego kortykosteroidu, a u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy	Rekomendacja pozytywna W zakresie analizowanego wskazania refundacyjnego, Trimbow stanowi poszerzenie wyborów leczenia w postaci wziewnego kortykosteroidu w dużej dawce (ICS), długo działającego beta2-agonisty (LABA) i długo działającego antagonisty muskarynowego (LAMA) w pojedynczym inhalatorze. Komitet odnotował w rekomendacji, że uprzednio zaakceptował alternatywny LAMA jako leczenie uzupełniające do ICS i LABA w astmie.
G-BA 2021 (Niemcy)	Leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z astmą, u których nie uzyskano kontroli choroby z zastosowaniem agonisty receptora beta-2 i wziewnego kortykosteroidu w dużych dawkach, którzy w ciągu ostatniego roku doznali co najmniej jednego zaostrzenia objawów astmy.	Nie wykazano dodatkowej korzyści zdrowotnej stosowania beclometasonu/formoterolu/glikopironium [w pojedynczym inhalatorze] względem stosowania beclometasonu/formoterolu/glikopironium [w dwóch inhalatorach]. Jako właściwy komparator, wskazano wysoką dawkę ICS+LABA+LAMA. W toku oceny analizowano część wyników badania TRIGGER, porównującego Trimbow względem terapii beklometazonem/formoterolem + tiotropium. Na podstawie dostępnych danych nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania połączenia w jednym preparacie beklometazon/ formoterol/ glikopironium w porównaniu z leczeniem beklometazonem/formoterol + tiotropium w zakresie umieralności, objawów choroby (ciężkie zaostrzenia astmy, symptomatologia astmy), jakości życia związanej ze zdrowiem oraz występowania działań niepożądanych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2023 (Irlandia)	Beklometazonu dipropionian bezwodny + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium bromek (Trimbow®) w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą leczenia podtrzymującego skojarzonego z długo działającym beta2-agonistą i średnią lub dużą dawką wziewnego kortykosteroidu, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w poprzednim roku	Rekomendacja negatywna <u>Ocena typu „Rapid review”.</u> Rekomendacja negatywna, chyba że uzgodni się z wnioskodawcą odpowiednią obniżkę ceny leku. Cena leku jest wyższa niż w przypadku innych sposobów leczenia tego schorzenia i Komitet uważa, że proponowana cena leku nie jest uzasadniona. Komitet uważa, że w ramach przeprowadzonej, szybkiej oceny, podano wystarczająco dużo informacji, dlatego pełna ocena HTA nie jest potrzebna.
AWMSG 2021	Leczenie podtrzymujące astmy u osób dorosłych, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą leczenia podtrzymującego złożonego z długo działającego beta2-agonisty i dużej dawki wziewnego kortykosteroidu oraz u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy	BRAK Odstąpiono od przeprowadzenia procesu oceny leku przez AWMSG ze względu na spełnienie przesłanki nr 6*

* Produkt leczniczy jest nową formułą lub kombinacją istniejących leków (Źródło <https://awttc.nhs.wales/files/pre-2025-appraisal-process-documents-archive/awmsg-exclusion-criteria-pdf-430kb1/>, data dostępu 25.04.2025 r.)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	tak		
Belgia	tak		
Bułgaria	tak		
Chorwacja	Nie dotyczy		
Cypr	Nie dotyczy		
Czechy	tak		
Dania	tak		
Estonia	Nie dotyczy		
Finlandia	tak		
Francja	tak		
Grecja	tak		
Hiszpania	tak		
Holandia	tak		
Irlandia	Nie dotyczy		
Islandia	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy		
Litwa	Nie dotyczy		
Luksemburg	tak		
Łotwa	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy		
Niemcy	tak		
Norwegia	tak		
Portugalia	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie dotyczy		
Słowacja	tak		
Słowenia	tak		
Szwajcaria	tak		
Szwecja	tak		
Węgry	tak		
Włochy	tak		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Trimbow jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Trimbow (Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronii bromidum) w ramach refundacji aptecznej, we wskazaniu określonym stanem klinicznym „Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów dorosłych z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wnioskiem została objęta jedna prezentacja:

- Produkt leczniczy: Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, 172 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. po 120 dawek, kod EAN: 08025153018032.

w ramach istniejącej już grupy limitowej: 199.4 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi.

Lek Trimbow podlegał już wcześniej ocenie Agencji, jednakże w innym wskazaniu i odmiennej dawce. Poprzednio rozpatrywane wskazanie to: „Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku”. Dotyczyło ono preparatu: Trimbow w średniej dawce (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór, 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. 180 dawek, kod GTIN: 08025153008156.

Problem zdrowotny

Astma jest chorobą heterogenną, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Definiuje się ją na podstawie występujących w wywiadzie objawów ze strony układu oddechowego, takich jak świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, które zmieniają się w czasie i nasileniu, wraz ze zmiennym ograniczeniem przepływu powietrza wydechowego.

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

Ankietowana przez Agencję ekspertka wskazuje, że obecna liczba chorych w Polsce w ocenianym wskazaniu wynosi ok. 35-40 tys. pacjentów, co tym samym stanowi ok. 10% ogólnej populacji chorych na astmę.

Alternatywne technologie medyczne

Wszystkie polskie wytyczne (PTA 2025, Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024, PTA/PTChP 2024) jak i międzynarodowe wytyczne GINA 2024 w przypadku niekontrolowanej astmy u osób dorosłych mimo stosowania dużych dawek wGKS + LABA zgodnie zalecają skojarzenie LABA + LAMA + wGKS w wysokich dawkach. Preferowana terapia astmy, obejmuje stosowanie jako LABA, substancji formoterol, co wynika z korzystnej farmakokinetyki tej substancji (szybkie rozpoczęcie i długi czas działania leku). Powyższe zalecenia są spójne z opinią Konsultanta Wojewódzkiego prof. Ewy Czarnobilskiej. Ze względu na możliwość stosowania leku Trimbow z wykorzystaniem komory inhalacyjnej, jako komparator można uwzględnić zarówno inhalatory ciśnieniowe, jak i proszkowe.

Jako technologie alternatywne uznano produkty lecznicze (zarówno w postaci pMDI oraz DPI):

- dwuskładnikowe zawierające substancje czynne beklometazon + formoterol stosowane w skojarzeniu z lekiem jednoskładnikowym zawierającym tiotropium (substancja czynna nierefundowana we wskazaniu astma),
- dwuskładnikowe zawierające substancje czynne budesonid + formoterol stosowane w skojarzeniu z lekiem jednoskładnikowym zawierającym tiotropium,
- trójskładnikowe zawierające substancje czynne indakaterol + glikopironium + mometazonu furoinian – produkt leczniczy Enerzair Breezhaler.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trimbow (beklometazon/formoterol/glikopironium, BDP/FF/G) względem komparatorów przedstawił:

- badanie RCT TRIGGER dla porównania względem BDP/FF + Tiotropium (Tio) oraz
- zestawienie wyników w oparciu o badania RCT ARGON i IRIDIUM dla porównania Trimbow względem produktu leczniczego Enerzair Breezhaler (mometazon/indakaterol/glikopironium, MF/IND/G) wskazując, że przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe.

W ramach przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Braidó 2025 opublikowany po dacie złożenia wniosku, którego celem była ocena skuteczności BDP/FF/G o średniej lub dużej dawce stosowanego w pojedynczym inhalatorze w porównaniu z innymi potrójnymi skojarzeniami u dorosłych pacjentów, u których astma nie jest kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w umiarkowanych lub wysokich dawkach i długo działających β_2 -agonistów.

W zakresie efektywności praktycznej wnioskodawca przedstawił prospektywne badanie Carpagnano 2024 w populacji nie odpowiadającej w pełni wnioskowanej tj. u pacjentów, u których włączono już terapię trójkową, ale nie uzyskano odpowiedzi na leczenie przez co najmniej rok.

Ograniczeniem przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest brak uwzględnienia jako komparatorów schematów zawierających budezonid zamiast beklometazonu. Dodatkowym ograniczeniem jest wykluczenie z puli komparatorów leków w innej postaci, niż inhalator ciśnieniowy. W ramach przeglądu systematycznego analitycy Agencji nie odnaleźli opracowań wtórnych porównujących technologię wnioskowaną ze skojarzeniem budezonid + formoterol + tiotropium.

Porównanie BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio

Nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy interwencją a skojarzeniem BDP/FF + Tio dla żadnego z ocenianych punktów końcowych (pierwszorzędowych jak i drugorzędowych) w 26. tygodniowych oraz 52. tygodniowych okresie obserwacji, obejmujących ocenę czynności płuc, objawów astmy oraz częstość zaostrzeń astmy. Dla obu skojarzeń odnotowano korzystny wpływ na badane parametry, zaś wielkość efektu utrzymywała się przez cały 52. tygodniowy okres obserwacji. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic, wielkość odnotowanego efektu była na niekorzyść ocenianej interwencji w przypadku obu równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych tj. zmiany porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) w 26. tyg. (MD=-45 mL, 95% CI: -103; 13, p=0,13) oraz częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w 52 tyg. obserwacji (RR=1,07, 95% CI: 0,88;1,30, p=0,50). Warto przy tym zaznaczyć, że odnotowana różnica nie była jednak istotna klinicznie w przypadku zmiany porannego FEV₁ (przed podaniem terapii), natomiast w zakresie rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń nie odnaleziono informacji o wielkości minimalnej różnicy istotnej klinicznie. W zakresie oceny objawów astmy tj. odsetka pacjentów z odpowiedzią wg kwestionariusza ACQ-7 to były one zbliżone w obu grupach i wynosiły blisko 60% zarówno 26 tyg. (OR=0,913, 95% CI: 0,678; 1,229, p=0,55) jak i 52 tyg. obserwacji (OR=1,136, 95% CI: 0,846; 1,525, p=0,40).

Należy przy tym zauważyć, że wnioski płynące z powyższego porównania są związane z niepewnością, z uwagi na fakt, iż w badaniu TRIGGER nie postawiono hipotezy badawczej – zgodnie z raportem EMA 2020 podmiot odpowiedzialny pierwotnie zamierzał wykazać, że produkt leczniczy Trimbow jest nie gorszy od skojarzenia BDP/FF + Tio, jednak zrezygnowano i zamiast tego w badaniu TRIGGER przyjęto podejście wyłącznie eksploracyjne.

Porównanie BDP/FF/G vs MF/IND/G

W zakresie porównania względem MF/IND/G wnioskodawca przedstawił wyłącznie zestawienie wyników, co ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania. Wielkość odnotowanego efektu była na niekorzyść ocenianej interwencji w przypadku obu pierwszorzędowych punktów końcowych (z badania TRIGGER) tj. zmiany porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) oraz rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń.

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej Braidó 2025 nie odnotowano istotnie statystycznych różnic dla 4 ocenianych punktów końcowych. W przypadku 3 punktów końcowych, tj. umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, FEV₁ (przed podaniem terapii) oraz odpowiedzi wg ACQ-7 wielkość efektu była zbliżona, natomiast odnotowano pewne różnice numeryczne na korzyść BDP/FF/G w zakresie ciężkich zaostrzeń.

Efektywność praktyczna

Zgodnie z wynikami badania Carpagnano 2024 po 3-miesięcach od zmiany terapii trójkowej ICS/LABA + LAMA⁷ na BDP/FF/G odnotowano istotną statystycznie poprawę w zakresie kontroli choroby mierzonej za pomocą kwestionariusza ACT oraz zmniejszenie średniego zużycia leczenia doraźnego.

⁷ Budezonid (BUD)/FF + Tio (N=13), FF/wilanterol + Tio (N=8), BDP/FF + Tio (N=7), BUD/FF + Bromek aklidyny (N=4)

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie oceny bezpieczeństwa w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych (w tym zdarzeń ciężkich) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic BDP/FF/G względem BDP/FF + Tio. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym, a niewiele uznano za związane z leczeniem (N=1, <1%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądany, występującym u ponad 50% pacjentów stosujących produkt leczniczy Trimbow było zaostrzenie astmy. W ramieniu interwencji odnotowano jedno (<1%) zdarzenie niepożądane (krwotok mózgowy) prowadzące do zgonu, jednak nie było ono związane z leczeniem.

W przypadku porównania BDP/FF/G względem MF/IND/G przedstawiono wyłącznie zestawienie wyników, zatem wnioskowanie jest ograniczone. Odsetek zdarzeń niepożądanych był zbliżony w obu grupach zgodnie z danymi z badania IRIDIUM, natomiast w oparciu o dane z badania ARGON odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem był ok. 20% niższy w ramieniu komparatora (największą różnicę odnotowano w zakresie zaostrzeń astmy).

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Trimbow nie odnotowano bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$). Do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą:

- zapalenie płuc (u pacjentów z POChP),
- zapalenie gardła,
- kandydoza jamy ustnej,
- zakażenie dróg moczowych,
- zapalenie błony śluzowej nosa i gardła,
- ból głowy,
- dysfonia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, która nie wykazała wyższości wnioskowanej terapii nad komparatorami, nie uwzględniono danych dotyczących efektywności klinicznej, jak i bezpieczeństwa ocenianych terapii, celem przeprowadzenia modelowania ekonomicznego. W opinii autorów analizy, zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo, przeprowadzono także analizę kosztów-konsekwencji (CCA). W analizie przyjęto horyzont czasu wynoszący 90 dni. W ramach uzupełnienia analizy ekonomicznej zaprezentowano w analizie wrażliwości wyniki dla 365 dniowego horyzontu analizy. W analizie uwzględniono obniżenie kosztu stosowania wnioskowanej terapii poprzez implementację mechanizmu dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono następujące kategorie:

- koszty wnioskowanej interwencji,
- koszty komparatorów (refundowane preparaty Enerzair, Formodual oraz Fostex, a także nierefundowany preparat Spiriva Respimat, uwzględniony w wykazie refundacyjnym).

W analizie wnioskodawcy przyjęło, jako koszt komparatora – uśredniony koszt za jednostkę 1 DDD analizowanych terapii alternatywnych. W oparciu o założenie braku istotnych różnic skuteczności i bezpieczeństwa Trimbow i komparatorów, pominięto inne bezpośrednie koszty medyczne, jako nie różnicujące poszczególne, oceniane technologie.

Przyjęto takie same wartości użyteczności stanu zdrowia, odpowiadające dobrze kontrolowanej chorobie, pacjentom stosującym interwencję oraz komparator. Przyjęto założenie, że pacjenci stosujący zarówno terapię ocenianą, jak i komparator, uzyskują takie same efekty, tożsame z dobrze kontrolowaną chorobą. Wykorzystano dane z publikacji Vieira 2024, która określa wartości użyteczności dla populacji polskiej w zależności od tego, jak dobrze kontrolowana jest choroba (choroba dobrze, częściowo i źle kontrolowana).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Trimbow w miejsce alternatywnych leków wziewnych jest [] i porównywalnie skuteczne. Koszt 90 dniowej terapii jest [], zarówno bez zastosowania, jak i z zastosowaniem mechanizmu dzielenia ryzyka, w każdej z analizowanych perspektyw. Z perspektywy płatnika publicznego, jest to koszt []. Z perspektywy wspólnej, jest to koszt []. Analogicznie, koszt terapii w horyzoncie 365 dni jest [], zarówno z bez zastosowania, jak i z zastosowaniem mechanizmu dzielenia ryzyka, w każdej z analizowanych perspektyw. Z perspektywy płatnika publicznego, jest to koszt []. Z perspektywy wspólnej, jest to koszt []. Różnice wyników, w zależności od przyjętej perspektywy wynikają przede wszystkim z braku refundacji w analizowanym wskazaniu jednoskładnikowego leku zawierającego tiotropium.

W ramach analizy wrażliwości testowano łącznie 6 scenariuszy: 4 scenariusze kosztowe (dobór komparatora, finansowanie leku w ramach wykazu 65+), jeden scenariusz wartości użyteczności (dotyczące częściowej kontroli astmy) i jeden scenariusz dotyczący horyzontu czasu (365 dni). Poza parametrem testowanym, pozostałe parametry były takie same, jak w przypadku analizy podstawowej. Analiza wrażliwości wykazała, że dobór komparatora cenowego ma kluczowy wpływ na wyniki obliczeń i wnioskowanie, zaś zakres zmian różnicy kosztów różni się, w zależności od wariantu i perspektywy.

W ramach obliczeń własnych wyznaczono cenę progową, względem najtańszej terapii ICS+LABA+LAMA. W podobny sposób zestawiono lek Trimbow z produktem Enerzair Breezhaler.

Cena progowa została wyznaczona dla stosowania dwóch inhalatorów z perspektywy płatnika publicznego i jest [REDAKTOWANE] w stosunku do ceny wnioskowanej i wynosi:

[REDAKTOWANE]

Odnosząc się do porównania z Enerzair Breezhaler, w scenariuszu bez stosowania mechanizmu dzielenia ryzyka, cena leku Trimbow, przy której koszt stosowania byłby równy kosztowi terapii z użyciem leku Enerzair Breezhaler, wynosi [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trimbow z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS spowoduje wzrost wydatków o 0,19 mln zł w I roku oraz 0,52 mln zł w II roku refundacji, [REDAKTOWANE]. Nie przeprowadzono analizy w perspektywie wspólnej.

W ramach analizy wrażliwości testowano zmianę skali zużycia leku, przyjmując zakres 90% CI prognozy rynku. Zakres zmienności wyników analizy w oparciu o minimalny i maksymalny szacunek zużycia leku wnioskowanego wyniósł:

– [REDAKTOWANE];
[REDAKTOWANE]

W związku z istotnymi ograniczeniami AWB wnioskodawcy, przeprowadzono obliczenia własne. W oparciu o dane udostępnione przez NFZ oraz opinię Konsultanta Wojewódzkiego, obliczono wydatki inkrementalne, [REDAKTOWANE]

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy oraz obliczeń własnych Agencji jest niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji, która będzie stosowała leczenie po objęciu jej refundacją, udział pacjentów stosujących lek w pełni bezpłatnie w ramach wykazu 65+ oraz przejmowanie udziałów rynkowych od komparatorów w horyzoncie 2 lat od objęcia leku refundacją.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak dowodów naukowych wykazujących wyższość kliniczną leku Trimbow względem komparatora obejmującego terapię trójkową w badaniu TRIGGER.

Wskazano również, że każdy schemat terapeutyczny obejmujący wysoką dawkę ICS/LABA/LAMA może stanowić terapię alternatywną oraz potencjalny punkt odniesienia w kontekście ceny wnioskowanego leku.

Francuska agencja HAS w rekomendacji pozytywnej wskazała na brak dodatkowych korzyści terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, w populacji pacjentów dorosłych. Wskazano na dostępność alternatywnych terapii stosowanych w analizowanym stanie klinicznym oraz brak dowodów naukowych wykazujących istotną kliniczną przewagę Trimbow nad terapiami alternatywnymi. HAS również podkreśla, że sposób leczenia pacjentów w badaniach klinicznych odbiegał od aktualnie preferowanej metody MART, polegającej na stosowaniu ICS+formoterol zarówno jako terapii stanowiącej leczenie podstawowe, jak i dorażne. Sugeruje się, że stosowanie leku TRIMBOW może pozbawiać pacjentów możliwości stosowania tego schematu leczenia.

Agencja australijska zwróciła uwagę, iż koszt stosowania wnioskowanego leku nie powinien być wyższy w porównaniu z najtańszymi lekami, w porównywalnych dawkach, stosowanymi w terapii trójskładnikowej. Jednocześnie wskazano, że każdy ICS w średniej lub wysokiej dawce, w połączeniu z LABA oraz LAMA stanowi terapię alternatywną dla produktu Trimbow.

Niemiecka agencja GBA oceniła, iż lek Trimbow nie wnosi dodatkowej korzyści klinicznej względem stosowania wysokiej dawki ICS+LABA+LAMA.

W rekomendacji negatywnej wydanej przez agencję irlandzką uznano wnioskowaną cenę jako zbyt wysoką, w stosunku do innych sposobów leczenia wnioskowanego stanu klinicznego.

11. 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. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
2. W analizach przedłożonych przez wnioskodawcę jako komparatory uwzględniono: a. terapię, w ramach której stosowane są dwa produktu lecznicze, tj. produkt złożony z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (ang. long-acting beta-agonist, LABA) i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego (ang. inhaled corticosteroids, ICS) – beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny pMDI (ang. pressurized metered-dose inhaler, inhalator ciśnieniowy) w połączeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (ang. long-acting muscarinic antagonist, LAMA) – tiotropium b. terapię, w ramach której stosuje się jeden, trójskładnikowy produkt leczniczy Enerzair Breezhaler składający się z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) – indakaterolu, długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (LAMA) – glikopironium bromek oraz dużych dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS) – mometazonu furoinian. Wybór powyższych komparatorów uznano za prawidłowy, jednak niepełny. Należy zauważyć, że wytyczne postępowania klinicznego wskazują jakie grupy leków i w jakich dawkach są stosowane w przypadku braku skutecznej kontroli astmy, jednak nie wskazują kategorycznie, jakie substancje aktywne mają być stosowane w danej sytuacji klinicznej. W przypadku leku dwuskładnikowego obejmującego LABA + ICS w połączeniu z lekiem jednoskładnikowym LAMA, nie uzasadniono w sposób wyczerpujący wyboru jednego z możliwych do zastosowania i refundowanych w tym wskazaniu połączeń. (...) Uwzględniając powyższe zasadnym jest uwzględnienie komparatorów dodatkowych tj. połączeń leków wziewnych dwuskładnikowych ICS w wysokiej dawce + LABA (tj. Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus, Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus, Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus, Fluticasoni propionas + Salmeterolum) z terapią doustną obejmującą uwzględniony w wykazie refundacyjnym montelukast. Wobec powyższego nie spełnione są punkty § 4-6 Rozporządzenia.	NIE	W oparciu o dodatkowe wyjaśnienia wnioskodawcy poparte opinią eksperta klinicznego, analitycy Agencji zgadzają się z wnioskodawcą, że właściwym komparatorem dla leku Trimbow <u>nie jest</u>: – terapia obejmująca antagonistów receptorów leukotrienowych jak terapia dodana do wysokiej dawki ICS+LABA, – terapia obejmująca wysoką dawkę ICS, w połączeniu z LAMA oraz w połączeniu z innym LABA, niż formoterol. W zakresie komparatorów wnioskodawca powinien uwzględnić terapię MART, obejmującą formoterol (LABA), wysoką dawkę ICS – także innego niż beklometazon, oraz LAMA, z zastosowaniem także innych inhalatorów, niż inhalator ciśnieniowy (pMDI).
4. Oszacowana w AWB populacja tj. dorośli chorzy na ciężką astmę z niewystarczającą kontrolą objawów choroby nie odpowiada populacji we wnioskowanym wskazaniu. Odnosząc się do analizy zużycia leków w populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie analizy danych NFZ dla jednego z komparatorów tj. produktu leczniczego Enerzair Breezhaler wskazując, iż jest on refundowany we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym. Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Enerzair Breezhaler jest refundowany we wskazaniu węższym niż wnioskowane tj. w dorosłej populacji oraz nie jest to jedyna technologia alternatywna. Ponadto, w analizie nie wskazano jakie udziały w scenariuszu nowym przejmie oceniana technologia od technologii aktualnie refundowanych. <u>Uwzględniono również jedynie część rynku leków, na którym będzie konkurować wnioskowany produkt, co</u>	NIE	Wnioskodawca odniósł się pisemnie do wątpliwości agencji, podtrzymując swoje stanowisko, że lek Trimbow będzie przejmować udziały rynkowe leków z wysoką dawką ICS+LABA wyłącznie w postaci inhalatorów ciśnieniowych, z pominięciem innych produktów leczniczych refundowanych w leczeniu m.in. astmy, oferujących terapię wysoką dawką ICS+LABA. Agencja podtrzymuje swoje stanowisko, że uwzględnienie wyłącznie leków w postaci inhalatora ciśnieniowego jest kluczowym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, co istotnie ogranicza wyciągnięcie na jej podstawie wiarygodnych wyników i wniosków.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
wynika z uwzględnienia jedynie części produktów dwuskładnikowych ICS w wysokiej dawce + LABA refundowanych w stanie klinicznym „Asthma”, dopuszczonych do stosowania u pacjentów dorosłych. W związku z nieuwzględnieniem wszystkich refundowanych w leczeniu astmy preparatów LABA + ICS w wysokich dawkach, najprawdopodobniej wielkość rynku, na którym będzie funkcjonować wnioskowane leczenie jest niedoszacowane. Może to prowadzić do zaniżenia wyników AWB. Zasadne jest uwzględnienie w analizie także innych produktów leczniczych LABA + ICS w wysokich dawkach, które stosowane łącznie z terapią dodaną, adekwatną do analizowanego problemu klinicznego, mogą stanowić komparator dla wnioskowanego leku. Wobec powyższego nie spełnione są punkty § 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia		

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ARGON	Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, Gupta P, Bostel S, Fucile S, Conde LG, Pfister P. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). <i>Respir Med</i> . 2020 Aug-Sep;170:106021. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106021. Epub 2020 May 27. Erratum in: <i>Respir Med</i> . 2020 Dec;175:106186.
Braido 2025	Braido, Fulvio, et al. "Single inhaler with beclometasone, formoterol, and glycopyrronium versus triple therapies in adults with uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis." <i>Scientific Reports</i> 15.1 (2025): 4191. https://www.nature.com/articles/s41598-025-88374-w (dostęp: 25.04.2025 r.)
Carpagnano 2024	Carpagnano GE, Portacci A, Dragonieri S, Montagnolo F, Iorillo I, Lulaj E, Maselli L, Buonamico E, Quaranta VN. Managing Small Airway Disease in Patients with Severe Asthma: Transitioning from the "Silent Zone" to Achieving "Quiet Asthma". <i>J Clin Med</i> . 2024 Apr 17;13(8):2320.
IRIDIUM	Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, Lavecchia C, Pethe A, Shu X, D'Andrea P; IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. <i>Lancet Respir Med</i> . 2020 Oct;8(10):1000-1012.
TRIGGER	Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, Zuccaro F, Vele A, Kots M, Georges G, Petruzzelli S, Canonica GW. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. <i>Lancet</i> . 2019 Nov 9;394(10210):1737-1749.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2021	Beclometasone / formoterol / glycopyrronium (Trimbow®), Maintenance treatment of asthma, in adults not adequately controlled with a maintenance combination of a long-acting beta2-agonist and high dose of inhaled corticosteroid, and who experienced one or more asthma exacerbations in the previous year https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/beclometasone-formoterol-glycopyrronium-trimbow/ (dostęp: 07.03.2025 r.)
G-BA 2021	Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL) Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Beclometasone/formoterol/glycopyrronium (first dossier requirement: Asthma) https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4966/2021-08-05_AM-RL-XII_Beclometason-Formoterol-Glycopyrronium_D-644_EN.pdf (dostęp 10.03.2025 r.) Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Beclometasone/formoterol/glycopyrronium (first dossier requirement: Asthma) https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7742/2021-08-05_AM-RL-XII_Beclometason-Formoterol-Glycopyrronium_D-644_TrG_EN.pdf (dostęp: 10.03.2025 r.)
GINA 2024	Global Initiative For Asthma: https://ginasthma.org/2024-report/ (dostęp: 26.03.2025 r.)
HAS 2021	TRIMBOW (formotérol/ bromure de glycopyrronium/ béclométasone) (asthme) https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19135_TRIMBOW_PIC_INS_EXT_Avis%20DEF_CT19135.pdf (dostęp 10.03.2025 r.)
Koordynowana Opieka Zdrowotna	Koordynowana Opieka Zdrowotna: https://koordynowana.nfz.gov.pl/ (dostęp: 26.03.2025 r.)
PTA/PTChP 2024	2024 Update on Position Statement by Experts from the Polish Society of Allergology and the Polish Respiratory Society on the Evaluation of Efficacy and Effectiveness of Single Inhaler Triple Therapies in Asthma Treatment: https://www.mdpi.com/2543-6031/92/6/41 (dostęp: 28.04.2025 r.)
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence: https://www.nice.org.uk/ (dostęp: 26.03.2025 r.)
NCPE 2023	Beclometasone dipropionate anhydrous + formoterol fumarate dihydrate + glycopyrronium bromide (Trimbow®). HTA ID: 23034 https://www.ncpe.ie/beclometasone-dipropionate-anhydrous-formoterol-fumarate-dihydrate-glycopyrronium-bromide-trimbow-hta-id-23034/ (dostęp 07.03.2025 r.)
PTA 2025	Polskie Towarzystwo Alergologiczne: https://pta.med.pl/ (dostęp: 26.03.2025 r.)

PBAC 2022	Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/beclometasone-formoterol-glycopyrronium-psd-march-2022.pdf (dostęp: 07.03.2025 r.)
SIGN/ BTS 2024	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: https://www.sign.ac.uk/ (dostęp: 26.03.2025 r.)
SMC 2022	Beclometasone dipropionate / formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium 172mcg / 5mcg / 9mcg (Trimbow®) https://scottishmedicines.org.uk/media/7044/beclometasone-trimbow-hd-abbreviated-final-feb-2021-amended-30622-for-website.pdf (dostęp 07.03.2025 r.)

Pozostałe publikacje

Bonini 2020	Bonini, Matteo, et al. "Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report." European Respiratory Review 29.156 (2020). https://publications.ersnet.org/content/errev/29/156/190137.full.pdf (dostęp: 25.04.2025 r.)
CADTH 2021	Clinical Review Report: Indacaterol Acetate-Glycopyrronium Bromide-Mometasone Furoate (Energair Breezhaler): (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.): Indication: Asthma maintenance, adults [Internet]. Appendix 4 Description and Appraisal of Outcome Measures https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569545/ (dostęp: 15.04.2025 r.)
ChPL Trimbow	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trimbow, (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 17.02.2025 r.)
Dąbrowiecki 2023	Autoryzowany wywiad prasowy przygotowany przez Stowarzyszenie Dziennikarzy dla Zdrowia w związku ze Światowym Dniem Astmy, maj 2023. https://www.mp.pl/pacjent/astma/aktualnosci/324196.astma-szanse-i-wyzwania-w-leczeniu (dostęp: 28.03.2025 r.)
EMA 2015	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. 22 October 2015 https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-07/guideline_on_the_clinical_investigation_of_medicinal_products_for_the_treatment_of_asthma.pdf (dostęp: 25.04.2025 r.)
EMA 2020	EMA/667393/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Trimbow International non-proprietary name: beclometasone / formoterol / glycopyrronium bromide Procedure No. EMEA/H/C/004257/X/0008/G. CHMP/EWP/2922/01 Rev.1 12 November 2020
IQWiG Reports 2021	Beclometasone/formoterol/ Glycopyrronium (asthma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V https://www.iqwig.de/download/a21-18_beclometasone-formoterol-glycopyrronium_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf (dostęp: 14.03.2025 r.)
IQWiG Reports 2021 – aneks	IQWiG Reports – Commission No. A21-85 Beclometasone/formoterol/ Glycopyrronium (asthma) – Addendum to Commission A21-18 https://www.iqwig.de/download/a21-85_beclometasone-formoterol-glycopyrronium_addendum-to-commission-a21-18_v1-0.pdf (dostęp: 14.03.2025 r.)
NFZ – Astma 2021	NFZ o Zdrowiu – Astma 2021, https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-astma#:~:text=Szacuje%20si%C4%99%2C%20C5%BCe%20w%20Polsce%20na%20astm%C4%99%20choruje,dotycz%C4%85cy%20astmy%20przygotowany%20we%20wsp%C3%B3w%20pracy%20ze%20C5%9Brodowiskiem%20ekspert%C3%B3w (dostęp: 05.03.2025 r.)
OT.4230.9.2021	Raport AOTMIT ws. Leku Trimbow we wskazaniu: Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Analiza weryfikacyjna 2021r.
Orlovic 2022	Orlovic M, Magni T, Lukyanov V, Guerra I, Madoni A. Cost-effectiveness of single-inhaler extrafine beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium in patients with uncontrolled asthma in England. Respir Med. 2022 Sep;201:106934., https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611122001998 (dostęp: 11.03.2025 r.)
WLR	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r (dostęp: 25.03.2025 r.)

13. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTED] Analiza problemu decyzyjnego dla leku Trimbow® stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, HealthQuest Warszawa, 2025.
- Załącznik 2. [REDAKTED] Analiza efektywności klinicznej dla leku Trimbow® stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, HealthQuest Warszawa, 2025.
- Załącznik 3. [REDAKTED]. Analiza ekonomiczna dla leku Trimbow® stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku, HealthQuest Warszawa, 2025.
- Załącznik 4. [REDAKTED] Analiza wpływu na system ochrony dla leku Trimbow® stosowanego w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku., HealthQuest Warszawa, 2025.
- Załącznik 5. Odpowiedź na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przekazana pismem z dnia 16.04.2025 r.