

**Rekomendacja nr 80/2021**

**z dnia 29 czerwca 2021 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Trimbow**

**(beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum)**

**we wskazaniu:**

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

**Prezes Agencji rekomenduje 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, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

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, pod warunkiem [REDACTED]

**Uzasadnienie rekomendacji**

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 obniżenia urzędowej ceny zbytu leku do poziomu kosztu najtańszego alternatywnego schematu.

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii została przeprowadzona na podstawie badania TRIMARAN porównującego bezpośrednio lek Trimbow (beklometazon

dipropionianu/formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium) (BDP/FORM/G) z beklometazonem w średniej dawce/formoterolem (BDP/FORM).

Istotnie statystycznie różnice na korzyść BDP/FORM/G vs BDP/FORM odnotowano m.in.: dla punktów końcowych dotyczących: zmniejszenia ryzyka wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby oraz poprawy średniego porannego i wieczornego PEF (szczytowy przepływ wydechowy) 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 długodziałającym  $\beta$ 2-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/FORM + montelukast w porównaniu do grupy BUD/FORM.

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/FORM/G w porównaniu do BDP/FORM 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.

W związku z powyższym oraz faktem, iż leki z grupy LABA + ICS lub LABA/ICS w wysokich dawkach są aktualnie finansowane i stosowane w populacji docelowej i jednocześnie brakiem refundowanej terapii LAMA dla pacjentów z astmą,

W odniesieniu do bezpieczeństwa wnioskowanego leku, w badaniu TRIMARAN większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, co sugeruje akceptowalny profil bezpieczeństwa leku Trimbow.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, roczny koszt stosowania produktu leczniczego Trimbow jest

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała, że objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu wiązałoby się

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Należy podkreślić, że z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oparte na danych sprzedażowych, przeprowadzone oszacowania obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania wydatków płatnika publicznego, które byłyby związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. W związku z niepewnością przyjętych założeń wydatki z budżetu płatnika mogą być w rzeczywistości wyższe niż prognozowane. Powyższe dodatkowo przemawia za koniecznością obniżenia kosztu terapii.

Prezes Agencji nie zgłasza uwag do wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej, poziomu odpłatności oraz kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej.

Uwzględniono również odnalezioną pozytywną rekomendację refundacyjną, która wskazuje, na dostępność dodatkowej opcji możliwej do zastosowania w leczeniu astmy.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Wnioskodawcę, lek Trimbrow jest obecnie refundowany w [REDAKOWANE] UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Mając na względzie powyższe ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne pod warunkiem [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Trimbrow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór, 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. 180 dawek, kod EAN: 08025153008156, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]

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.

W tracie prac nad zleceniem, wskazanie zostało zawężone do osób dorosłych przez Wnioskodawcę.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDAKTOWANE], lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. [REDAKTOWANE]

## Problem zdrowotny

### J45 – Astma oskrzelowa

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

Ze względu na etiologię wyróżnia się: astmę alergiczną – zewnątrzpochodną (jeśli udowodniono udział immunoglobuliny E w patogenezie astmy, jest ona określana mianem astmy IgE zależnej) oraz astmę niealergiczną – wewnątrzpochodną, w której nie udaje się wykryć udziału znanych alergenów i udziału swoistych IgE w wyzwalaniu objawów choroby.

Ze względu na typ stanu zapalnego występującego w drogach oddechowych (oceny na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową.

Klasyfikacji astmy ze względu na stopień nasilenia choroby dokonuje się retrospektywnie w zależności od poziomu leczenia wymaganego do kontrolowania objawów i zaostrzeń u pacjentów. Nasilenie astmy może się zmieniać na przestrzeni miesięcy i lat. W wytycznych Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 wyróżniono 3 poziomy nasilenia astmy: łagodną, umiarkowaną i ciężką, które do kontroli objawów choroby wymagają stosowania leczenia odpowiednio w: 1 - 2. stopniu, 3. stopniu oraz 4-5. stopniu:

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

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Częściej na ciężką astmę chorują kobiety, a także osoby, u których stwierdzono nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalnie (kwas acetylosalicylowy i substancje pochodne). Uważa się, że większość chorych na ciężką astmę to alergicy (w badaniu ENFUMOSA ok. 65%). Oszacowany na podstawie danych GDB (ang. Global Burden of Disease) współczynnik chorobowości na astmę w 2017 r. w Polsce wynosił

4 917 na 100 000 osób, czyli 1,9 mln osób, a wskaźnik umieralności wynosił 12 osób na 1 mln ludności. Jednakże uwzględniając dane epidemiologiczne z Europy liczba osób w Polsce z astmą może sięgać około 4 mln.

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazał schematy:

- ICS (średnie dawki)/LABA + LAMA,
- ICS (średnie dawki) + LABA + LAMA,
- ICS (średnie dawki)/LABA + LTRA,
- ICS (średnie dawki) + LABA/LAMA.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych, za komparatory leku Trimbow należałoby również przyjąć schematy (refundowane w Polsce w leczeniu astmy):

- LABA/+ICS w wysokich dawkach,
- LABA/+ICS w średnich dawkach + teofilina.

Substancje czynne z grupy LAMA (glikopironium i umeklidynium) oraz ich połączenia w jednym inhalatorze z substancjami czynnymi z grup LABA, nie są aktualnie zarejestrowane przez EMA (Europejska Agencja Leków, ang. European Medicines Agency) do stosowania w astmie. Są one zarejestrowane w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Jediną substancją z grupy LAMA zarejestrowaną przez EMA do stosowania w astmie jest tiotropium. Obecnie w Polsce w leczeniu astmy nie jest refundowany żaden lek z grupy LAMA, ani stosowane w jednym inhalatorze LAMA/LABA czy LAMA/LABA/ICS.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy refundowanych jest szereg produktów leczniczych, zarówno w ramach refundacji aptecznej, jak i w ramach programu lekowego, (Dz. Urz. Min. Zdr. 2021.12) obejmujących:

- preparaty jednoskładnikowe:
  - ICS – budesonidum, ciclesonidum, fluticasonum (lub fluticasoni propionas), mometasonum,
  - LABA – formoterolum, salmeterolum,
  - LTRA – montelukastum,
  - ksantyny - theophyllum,
  - doustne kortykosteroidy (ang. oral corticosteroids, OCS) – prednisonum, prednisolonum, methylprednisolonum, triamcinolonum,
  - SABA – fenoterol, salbutamolum,
  - SAMA - ipratropii bromidum

- dwuskładnikowe:
  - ICS/LABA:
    - fluticasoni propionas + salmeterolum (FP/SAL),
    - budesonidum + formoterolum lub formoteroli fumaras dihydricus (BUD/FORM)
    - beclometasonum + formoterolum (BDP/FORM),
  - SABA+SAMA:
    - fenoterolum + Ipratropii bromidum
- leki biologiczne (omalizumabum, mepolizumabum, benralizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej Ige zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Beklometazonu dipropionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wykazuje działanie przeciwzapalne w obrębie płuc.

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych.

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwcholinergicznym), podawanym wziewnie w celu rozszerzenia oskrzeli. Glikopironium, poprzez blokowanie działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, powoduje rozszerzenie dróg oddechowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Trimbow jest zarejestrowany do stosowania 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.

Wnioskowane wskazanie odnosi się do osób dorosłych i jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym w Unii Europejskiej.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),*

*którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono randomizowanych badań pozwalających na bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii lekowej z przyjętymi komparatorami:

- kortykosteroidy wziewne (ICS, ang. inhaled corticosteroids) + długodziałający  $\beta$ 2-agonista/beta-2 mimetyk (LABA, ang. long-acting  $\beta$ 2 agonist) + długo działający antagonist receptoru muskarynowego (LAMA, ang. long-acting muscarinic antagonists) (LAMA - tiotropium, umeklidynium lub glikopironium)

oraz

- średnie dawki ICS/LABA + lek przeciwleukotrienowy (LTRA, ang. leukotriene receptor antagonist) (LTRA - montelukast),

podawanymi za pomocą jednego lub większej liczby inhalatorów, we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie jakościowe na podstawie danych z badań klinicznych:

- TRIMARAN (BDP/FORM/G vs BDP/FORM) (Virchow 2019) - randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Trimbrow w porównaniu do średnich dawek BDP/FORM.

Dawkowanie preparatów:

BDP/FORM/G (100/6/10  $\mu$ g/2 inhalacji 2x dobę)

BDP/FORM (100/6  $\mu$ g/2 inhalacji 2x dobę)

Okres obserwacji: faza run-in 2 tyg. + faza randomizowana: 52 tyg. (okres leczenia: 52 tyg.)

Liczba pacjentów: 1150

- interwencja BDP/FORM/G: 576
- komparator BDP/FORM: 574

- Hoshino 2019 (BUD/FORM + TIO lub BUD/FORM + LTRA vs BUD/FORM) – badanie kliniczne z pseudorandomizacją, trójramienne, otwarte, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo poniższych schematów u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich dawek ICS+LABA

Dawkowanie preparatów:

BUD/FORM (160/4,5  $\mu$ g/2 inhalacje, 2x dobę) + TIO (5  $\mu$ g/dobę)

BUD/FORM (160/4,5  $\mu$ g/2 inhalacje, 2x dobę) + montelukast (podanie doustne, 10 mg/dobę)

BUD/FORM (160/4,5  $\mu$ g/2 inhalacje 2x dobę)

Okres leczenia: 48 tyg. (+ 4 tygodnie leczenia schematem ICS/LABA w fazie wstępnej)

Okres obserwacji: 56 tyg. po badaniu skринingowym, przeprowadzonym przed okresem wstępnym

Liczba pacjentów: 102 (87 ukończyło badanie)

- interwencja BUD/FORM + TIO: 29

- interwencja BUD/FORM + montelukast: 28
- komparator BUD/FORM: 30
- Hoshino 2016 (BUD/LABA + TIO vs BUD/LABA) – randomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo poniższych schematów u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich dawek ICS+LABA

Dawkowanie preparatów:

BUD (400-800 µg/dobę) /LABA (brak informacji o dawce i substancji czynnej) + TIO (5 µg/dobę),

BUD (400-800 µg/dobę) /LABA (brak informacji o dawce i substancji czynnej);

Okres leczenia: 48 tyg.

Okres obserwacji: 52 tyg.

Liczba pacjentów: 65 (53 ukończyło badanie)

- interwencja ICS/LABA +TIO: 25
- komparator ICS/LABA: 28
- Snowise 2013 (FP/SAL + montelukast vs FP/SAL) – randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, trójramienne, przeprowadzone w układzie grup krzyżowych, wielośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ICS/LABA + montelukast, w porównaniu do średnich dawek ICS/LABA, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy

Dawkowanie preparatów:

FP/SAL+ montelukast (250/50 µg/ inhalacja 2x dobę + kapsułka 10 mg)

FP/SAL+ GSK2190915 (250/50 µg inhalacja 2x dziennie + 300 mg GSK2190915)

FP/SAL (250/50 µg/ inhalacja 2x dobę)

Okres leczenia: trzykrotnie po 6 tyg.

Liczba pacjentów: 145 (120 ukończyło badanie)

- grupa I: FP/SAL + montelukast: 132
- grupa II: FP/SAL + GSK2190915: 136
- komparator FP/SAL: 135

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono za pomocą skali Cochrane Collaboration:

- w badaniu TRIMARAN ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie we wszystkich analizowanych domenach
- badanie Hoshino 2019 wiąże się z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego ze względu na pseudorandmizację, otwarty charakter badania, brak informacji o przyczynie utraty pacjentów z okresu obserwacji oraz niewielką liczbę pacjentów do niego włączoną
- badanie Hoshino 2016 oceniono jako wiążące się z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego ze względu na brak informacji o metodzie randomizacji, utajeniu kodu, otwarty charakter, a także niewielką liczbę pacjentów do niego włączoną
- Snowise 2013 zostało ocenione jako niejasne ze względu na fakt, iż w badanie określono jako randomizowane jednak nie przedstawiono informacji dotyczącej metody randomizacji, a także utajeniu kodu alokacji.



## Skuteczność kliniczna

### **Porównanie średniej dawki BDP/FORM/G vs średnia dawka ISC/LABA + LAMA lub średnia dawka ICS/LABA + LTRA**

#### Zaostrzenia astmy (badania TRIMARAN, Hoshino 2019)

Różnice istotne statystycznie wykazano dla:

- zmniejszenia ryzyka wystąpienia umiarkowanych i poważnych zaostrzeń choroby w okresie obserwacji (52 tygodnie) (RR=0,89 (95% CI: 0,81; 0,97),  $p<0,05$ , NNT=14 (95% CI: 8; 56))  
(badanie TRIMARAN - BDP/FORM/G w porównaniu do BDP/FORM)
- zmniejszenie odsetka chorych z zaostrzeniami astmy w porównaniu do odsetka sprzed leczenia, odpowiednio z 34% do 20% w grupie BUD/FORM + montelukast (Hoshino 2019)
- zmniejszenie odsetka chorych z zaostrzeniami astmy w porównaniu do odsetka sprzed leczenia, odpowiednio z 36% do 18% w grupie BUD/FORM + TIO (Hoshino 2019)

W badaniu Hoshino 2019 brak jest statystycznie istotnych różnic między grupami BUD/FORM + montelukast vs BUD/FORM oraz BUD/FORM + TIO vs BUD/FORM w zakresie odsetka pacjentów z zaostrzeniami astmy.

#### Czynność płuc (badania TRIMARAN, Hoshino 2019, Hoshino 2016 i Snowise 2013)

Uzyskano istotnie statystycznie:

- większą poprawę średniego porannego PEF (szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow)); po 52 tygodniach terapii, względem wartości wyjściowych, w grupie BDP/FORM/G w porównaniu do grupy BDP/FORM (MD=10,3 (95% CI: 4,8; 15,7),  $p=0,0002$ ) (różnica między grupami nie osiągnęła jednak istotności klinicznej) (badanie TRIMARAN)
- większą poprawę średniego wieczornego PEF po 52 tygodniach terapii, względem wartości wyjściowych, w grupie BDP/FORM/G w porównaniu do grupy BDP/FORM (MD=12,7 (95% CI: 7,3; 18,1),  $p<0,0001$ ) (różnica między grupami nie osiągnęła jednak istotności klinicznej) (badanie TRIMARAN)
- większą poprawę w zmianie porannej wartości FEV1 (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. Forced Expiratory Volume in 1 second)), po 48 tygodniach leczenia w grupie BUD/FORM + montelukast w porównaniu do grupy BUD/FORM (MD=73,4 (95% CI: 64,2; 82,6),  $p=0,047$ ) (różnica między grupami nie osiągnęła jednak przyjętego kryterium istotności klinicznej) (badanie Hoshino 2019)
- większą poprawę w zmianie porannej wartości FEV1 po 48 tygodniach leczenia w grupie BUD/FORM + TIO w porównaniu do grupy BUD/FORM (MD=89,8 (95% CI: 80,83; 98,77),  $p=0,035$ ) (różnica między grupami nie osiągnęła jednak przyjętego kryterium istotności klinicznej) (badanie Hoshino 2019)

Brak istotnej statystycznie różnicy otrzymano:

- w zmianie porannej wartości FEV1 przed podaniem leków względem wartości wyjściowej, między grupą badaną, w której stosowano wnioskowaną technologię, a grupą pacjentów przyjmujących średnią dawkę BDP/FORM, po 52 tygodniach terapii (badanie TRIMARAN)
- w zakresie zmiany porannej wartości FEV1 między grupami BUD/LABA + TIO i BUD/LABA po 48 tygodniach terapii (badanie Hoshino 2016)
- w zakresie zmiany porannej wartości FEV1 między grupami FP/SAL + montelukast i FP/SAL po 6 tygodniach leczenia (badanie Snowise 2013)

- w zakresie zmiany porannego i wieczornego PEF względem wartości wyjściowych między grupami FP/SAL + montelukast oraz FP/SAL (badanie Snowise 2013)

#### Kontrola objawów astmy

W badaniach TRIMARAN i Snowise 2013 oceniono nasilenie objawów astmy za pomocą kwestionariusza ACQ (kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. Asthma Control Questionnaire)), zmianę w średniej liczbie dni wolnych od objawów astmy oraz odsetka dni bez stosowania leczenia ratunkowego względem wartości początkowych.

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic między grupami (BDP/FORM/G w porównaniu do BDP/FORM oraz FP/SAL + montelukast vs FP/SAL).

#### *Bezpieczeństwo*

##### **Porównanie bezpośrednio średnia dawka BDP/FORM/G vs średnia dawka BDP/FORM (badanie TRIMARAN)**

W 52-tygodniowym okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka zgonu, zdarzeń niepożądanych ogółem i podejrzewanych o związek z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii między grupami pacjentów.

Stosowanie BDP/FORM/G w porównaniu do BDP/FORM, wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zaostrzeń astmy w 52 tygodniowym okresie obserwacji (RR=0,89 (95% CI: 0,81; 0,91)).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów) należały: zaostrzenia astmy, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy oraz wirusowe infekcje dróg oddechowych.

W badaniu, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły ogółem u 5 pacjentów, a żadne z nich nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem oraz nie odnotowano istotnych różnic między grupami.

W grupie BDP/FORM/G wystąpiły 3 zgony (1 z powodu niewydolności lewej komory serca, 1 z powodu ostrego zapalenia trzustki i 1 z powodu raka żołądka i ostrej niewydolności serca), które oceniono jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

##### **Porównanie średnia dawka BUD/FORM + TIO lub montelukast vs średnia dawka BUD/FORM (badanie Hoshino 2019)**

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- w grupie stosującej BUD/FORM + montelukast - zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia skórne
- w grupie stosującej BUD/FORM + TIO - pleśniawki jamy ustnej, ból gardła, kaszel i dyskomfort w krtani.

U pacjentów podczas 48 tygodniowego okresu obserwacji nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

##### **Porównanie średnia dawka BUD/LABA (brak danych dot. substancji) + TIO vs średnia dawka BUD/LABA (brak danych dot. substancji) (badanie Hoshino 2016)**

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

W grupie BUD/LABA (brak danych dot. substancji) + TIO 3 pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (2 pacjentów z kaszlem i 1 z suchością jamy ustnej i nosa). Żadne z odnotowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z leczeniem.

**Porównanie średnia dawka FP/SAL + montelukast vs średnia dawka FP/SAL (badanie Snowise 2013)**

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

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy, który wystąpił u 6% pacjentów w obu ramionach. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego i została oceniona przez badaczy jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem.

*Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

[Redacted content]

### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Brak jest badań odnoszących się do rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczących zastosowania BDP/FORM/G w populacji pacjentów w analizowanym wskazaniu.
- Brak jest badań odnoszących się do bezpośredniego porównania z komparatorem.
- W badaniach stosowano kombinację ICS/LABA inną niż w analizowanej interwencji (beklometazon/formoterol). W badaniu Hoshino 2019 zastosowano budezonid/formoterol. W badaniu Hoshino 2016 zastosowano budezonid jako ICS oraz nie wskazano nazwy i dawki substancji czynnej z grupy LABA. W badaniu Snowise 2013 zastosowano propionian flutikazonu/salmeterol.
- Nie uwzględniono jako komparatorów wszystkich aktualnie stosowanych, refundowanych oraz rekomendowanych przez wytyczne kliniczne schematów leczenia dla pacjentów z brakiem kontroli astmy w przypadku stosowania ICS w średnich dawkach oraz LABA. Wnioskodawca nie przyjął schematu składającego się z wysokich dawek ICS/LABA za właściwy komparator.
- W jednym ze schematów ocenianych w badaniu Snowise 2013 stosowano nowy preparat GKS2190915. Należy wspomnieć, że jest to badanie crossover, co oznacza, że każdy pacjent otrzymał wszystkie trzy schematy leczenia. Pomimo zastosowania odpowiedniego postępowania może istnieć potencjalny wpływ tego preparatu na wyniki dla kolejno stosowanych terapii.
- Badanie Snowise 2013 charakteryzuje się krótkim okresem leczenia poszczególnymi schematami, wynoszącym po 6 tygodni.
- Badania Hoshino 2019 i Hoshino 2016 przeprowadzono w populacji azjatyckiej, a analizowane grupy są relatywnie nieliczne (poniżej 50 uczestników).
- W badaniach Hoshino 2019, Hoshino 2016 i Snowise 2013 zaobserwowano niski odsetek pacjentów lub brak informacji dotyczących występowania zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym udział w badaniu.
- W badaniu Snowise 2013 nie zdefiniowano kryteriów wykluczenia pacjentów z badania. Nie przedstawiono również definicji dla części ocenianych punktów końcowych np. brak definicji dziennej punktacji objawów astmy.
- W badaniu Hoshino 2016 oraz Hoshino 2019 nie przeprowadzono oceny punktów końcowych dotyczących: oceny nasilenia objawów oraz rocznego wskaźnika częstości zaostrzeń astmy, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe. W badaniu Snowise 2013 nie przeprowadzono oceny punktów końcowych dotyczących rocznego wskaźnika częstości zaostrzeń astmy.

- W badaniu TRIMARAN nie oceniano jakości życia pacjentów poddanych terapii wnioskowaną technologią w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem ICS w średnich dawkach/LABA. Ocena jakości życia pacjentów stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.
- Badania zawarte w analizie klinicznej różnią się ocenianymi punktami końcowymi, więc jedynie dla części z nich możliwe było przedstawienie ich zestawienia, co znacząco wpływa na ocenę korzyści wynikających ze stosowania leku Trimbaw.
- Część wskaźników została oszacowana przez autorów analizy klinicznej Wnioskodawcy (różnica średnich (MD) wraz z 95% CI w ramach zestawienia jakościowego wyników dla części punktów końcowych w badaniach Hoshino 2019 i Hoshino 2016). Wiąże się to z dodatkową niepewnością wynikającą również z przyjętych założeń (liczba pacjentów uwzględnionych w analizie może odpowiadać liczbie pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową).
- Wyniki dla części punktów końcowych w badaniu TRIMARAN zostały odczytane z wykresów.
- Częste wizyty związane z kontrolą pacjentów w badaniach klinicznych nie stanowią postępowania zgodnego z praktyką kliniczną, jednocześnie brak jest możliwości oceny w jakim stopniu intensyfikacja opieki nad pacjentem w postaci częstszych wizyt u lekarza specjalisty wpływa na wyniki leczenia.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny*

*koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimisation analysis) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA ang. cost-consequences analysis) w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

W analizie uwzględniono koszty produktu leczniczego oraz koszty komparatorów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### *Obliczenia własne Agencji*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w ocenianej populacji można zastosować również zwiększenie dawki ICS w ramach terapii złożonej wysokie dawki ICS + LABA oraz terapię średnie dawki ICS + LABA i teofilina. Schematy te są obecnie finansowane w leczeniu astmy, jednak nie zostały uwzględnione w analizie przez Wnioskodawcę.
- Jako komparatory Wnioskodawca uwzględnił schematy: LABA/ICS w średnich dawkach+LAMA, LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA, LABA + LAMA + ICS w średnich dawkach oraz LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach. Z uwagi na brak refundacji leków z grupy LAMA w astmie, odsetek pacjentów stosujących terapie trójlekowe z LAMA
- Niezasadne jest uwzględnianie jako komparatory wyłącznie schematów, których zastąpienie przez wnioskowany produkt leczniczy będzie korzystne finansowo dla pacjenta.
- Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów przy założeniu jednakowej skuteczności wszystkich terapii, czego nie potwierdzają przekazane Agencji wyniki analizy klinicznej. Brak jest badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami oraz nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, co wpływa na wiarygodną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Trimbrow względem przyjętych komparatorów.
- Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w ramach analizy klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem wykazania wyższości terapii lekiem Trimbrow (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) nad komparatorami w odnalezionych randomizowanych badaniach, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

## Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów (perspektywa wspólna) w dwuletnim horyzoncie czasowym (obejmującym lata 2022-2023). Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji (pacjenci, którzy przyjmą co najmniej 1 dawkę leku Trimbrow) oszacowano na [redacted] pacjentów w I oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy. Liczba pełnych rocznych terapii lekiem Trimbrow wyniesie [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbrow wiązać się będzie z [redacted]

Należy zauważyć, że [redacted]

### Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy są:

- W ramach oszacowań uwzględniono [redacted]



- Zadeklarowana wielkość dostaw w 2. roku refundacji jest [redacted] niż wskazują na to oszacowania analizy wpływu na budżet.

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania wydatków płatnika publicznego, które byłyby związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

### Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA 2019)
- Global Initiative for Asthma (GINA 2021)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)
- European Respiratory Society/ American Thoracic Society (ERS/ATS 2019)
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN 2019)

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

- wysokich dawek ICS-LABA (GINA 2021, NICE 2021, BTS/SIGN 2019),
- dodanie do średnich dawek ICS-LABA terapii dodatkowych takich jak:
  - leki z grupy LAMA:
    - tiotropium w osobnym inhalatorze (wytyczne PTA 2019, NICE 2021, GINA 2021 (pacjenci  $\geq 6$  lat), BTS/SIGN 2019, ERS/ATS 2019)
    - lub w ramach jednego inhalatora u pacjentów  $\geq 18$  lat, u których nie osiągnięto odpowiedniej kontroli choroby pomimo stosowania średnich/wysokich dawek ICS+LABA:

- beklometazon/formoterol/glikopironium,
- flutykazonu furoinian/wilanterol/umeklidynium,
- indakaterol/mometazonu furoinian/glikopironium (wytyczne GINA 2021),
- teofilina (NICE 2021, BTS/SIGN 2019),
- leki z grupy LTRA, jeśli nie wdrożono wcześniej (wytyczne BTS/SIGN 2019),
- azytromycyna (u pacjentów z potwierdzoną astmą z fenotypem eozynofilowym i nieeozynofilowym)(GINA 2021).

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

### **Rekomendacje refundacyjne**

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 pozytywną rekomendację:

- Scottish Medicines Consortium - SMC 2021

W uzasadnieniu rekomendacji podano, iż produkt Trimbow oferuje dodatkową opcję leczenia chorym na astmę.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Trimbow jest finansowany w UE i EFTA (na 31 wskazanych),

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.04.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.749.2021) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- 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 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 80/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glicopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.
2. Raport nr: OT.4230.9.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17 czerwca 2021 r.