

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4230.9.2021
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trimbrow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: 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

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

***W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).***

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.*

- 1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** Grzegorz Kowalik

Dotyczy wniosku/ów będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 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)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: 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

Czego dotyczy DK1<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości -dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- ~~pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
- ~~pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
- ~~posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
- ~~prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.~~

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebnie skreślić

*Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

Market Access Manager w firmie Chiesi Poland Sp. z o. o.

---

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

**Grzegorz Kowalik 24/06/2021**

**Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).**

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

**Grzegorz Kowalik 24/06/2021**

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.6, str. 25-27	<p><i>Dotyczy komentarza Agencji odnośnie nieuwzględnienia schematu ICS (wysokie dawki)/+LABA oraz ICS (średnie dawki)/+LABA+teofilina jako komparatorów dla preparatu Trimbow®.</i></p> <p><u>Zasadność wykluczenia schematu ICS (wysokie dawki)/LABA z grona komparatorów</u></p> <p>Fakt, że dany schemat terapeutyczny jest najczęściej stosowany w praktyce klinicznej, nie jest równoznaczny z faktem, że będzie w praktyce zastępowany przez interwencję wnioskowaną, na co wskazuje zarówno analiza wytycznych klinicznych jak i opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję oraz ekspertów, których opinię przedłożono Agencji wraz z raportem HTA.</p> <p>Agencja zaznaczyła, że ankietowani przez nią Ekspersi wskazali, że lek Trimbow® będzie zastępował częściowo ICS (wysokie dawki)/LABA, niemniej jednak w przytoczonej ankiecie skierowanej do Ekspertów, uwzględniono jedynie pytanie dotyczące schematów stosowanych aktualnie w rozpatrywanym wskazaniu, natomiast nie pojawiło się pytanie (lub nie przytoczono dokładnie jego treści), <b>jakie schematy i w jakim stopniu (%)</b> stanowiłyby komparatory, tj. byłyby w praktyce zastępowane przez produkt Trimbow®.</p> <p>Co więcej jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję (tabela 9.AWA) wskazał w odpowiedzi na ostatnie pytanie, że subpopulacja pacjentów która nie skorzysta z wnioskowanej technologii to m.in. subpopulacja pacjentów leczona wysokimi dawkami ICS.</p> <p>Schemat ICS (wysokie dawki)/LABA jest podstawowym schematem rekomendowanym przez wytyczne praktyki klinicznej (w tym GINA 2021 i inne) w rozpatrywanym wskazaniu. <b>Z kolei schematy trójlekowe (w tym zawierające ICS, LABA i LAMA) są określane w wytycznych jako schematy „alternatywne”, co w praktyce oznacza, że wybierane są w specyficznych sytuacjach klinicznych, np. gdy zwiększenie dawki ICS jest niemożliwe lub nieodpowiednie.</b></p> <p><b><u>Zatem właściwymi komparatorami dla analizowanej interwencji powinny być inne schematy trójlekowe, określane w wytycznych jako opcje alternatywne, w szczególności zawierające w swoim składzie leki o takich samych mechanizmach działania, jak produkt Trimbow®.</u></b></p> <p><u>Zasadność wykluczenia schematu ICS/LABA+teofilina z grona komparatorów</u></p>

Agencja w analizie weryfikacyjnej podtrzymała swoje stanowisko o zasadności wyboru schematu trójlekowego zawierającego teofilinę jako komparatora dla produktu Trimbow®.

Niemniej jednak poza argumentami przedstawionymi w ramach analiz przedłożonych przez Wnioskodawcę, **wykluczenie schematu zawierającego teofilinę z grona komparatorów dla produktu Trimbow® wydaje się zasadne również na podstawie informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej, ponieważ:**

- **żaden z ankietowanych przez Agencję Ekspertów nie wskazał schematu z teofiliną jako aktualnie stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów** (AWA, rozdz. 3.4.2, tab. 9);
- w zestawieniu przedstawionym w AWA na str. 14-15 (tab. 6), przedstawiono liczbę pacjentów na podstawie danych z NFZ, u których zrefundowano poszczególne schematy terapeutyczne (w latach 2017-2020), z którego wynika, że schemat ICS (średnie dawki)/LABA + teofilinum jest:
  - **najrzadziej refundowany** w porównaniu ze schematami ICS (średnie dawki)/LABA, ICS (wysokie dawki)/LABA, ICS (średnie dawki)/LABA + montelukast,
  - **jedynym, w przypadku którego liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J45, u których jest refundowany, maleje sukcesywnie.**

Sukcesywne obniżenie się liczby pacjentów stosujących teofilinę w schemacie z ICS (średnie dawki)/LABA wynika zapewne z faktu, że wytyczne praktyki klinicznej GINA 2020/GINA 2021 wskazują, że teofilina w postaci tabletek o powolnym uwalnianiu cechuje się niską skutecznością w leczeniu astmy, a ponadto wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które mogą zagrażać życiu, szczególnie w przypadku stosowania wysokich dawek, stąd też nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania. Również w podręczniku Interna Szczelika (2017) teofilina nie jest preferowaną opcją w rutynowym leczeniu astmy. Można zatem przypuszczać iż, najprawdopodobniej, lek ten stosują aktualnie pacjenci, którzy w przeszłości rozpoczęli terapię tym lekiem i odnoszą pewne korzyści kliniczne w czasie długotrwałego stosowania. **Stąd mało prawdopodobne, aby nowi chorzy, z niewystarczającą kontrolą astmy pomimo stosowania ICS (średnie dawki) + LABA rozpoczęli w pierwszej kolejności terapię niezalecanym (tj. niepreferowanym) lekiem** (źródło: APD Trimbow®).

Zasadność wyboru schematów zawierających leki z grupy LAMA na komparatory

Istotnie, leki z grupy LAMA nie są aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu „astma”, a ponadto glikopironium oraz umeklidyna nie

	<p>są obecnie zarejestrowane przez EMA w leczeniu astmy, niemniej jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>interwencja wnioskowana, czyli preparat Trimbow<sup>®</sup>, zawiera w swoim składzie ICS (beklometazon), LABA (formoterolu) oraz glikopironium należące do LAMA, stąd też z uwagi na mechanizm działania najodpowiedniejszym komparatorem będą inne schematy zawierające w swoim składzie ICS (średnie dawki)/LABA oraz LAMA;</b></li> <li>• <b><u>opinie 2 z 3 ankietowanych przez Agencję Ekspertów wskazują, że leki te są stosowane w praktyce [tiotropium, umeklidynium, glikopironium – AWA str. 20 + str. 87], we wnioskowanej populacji pacjentów (zakup leku z grupy LAMA jest samodzielnie finansowany przez pacjenta), co potwierdza zasadność ich wyboru na komparatory;</u></b></li> <li>• <b>schemat trójlekowy zawierający ICS, LABA i LAMA, wybrany na komparator, jest częściowo refundowany (tj. preparaty z grupy ICS i LABA);</b></li> <li>• <b>fakt, że leki z grupy LAMA nie są refundowane w Polsce w astmie, nie stanowił przeszkody w zaakceptowaniu tiotropium (dodanego do wysokich dawek ICS/LABA) jako właściwego komparatora w Analizie weryfikacyjnej dla produktu Enerzair Breezhaler<sup>®</sup> (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i korykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku (Nr:OT.4230.3.2021), prosimy o uwzględnienie naszej opinii, mając na względzie zasadę równego traktowania podmiotów.</b></li> </ul>
<p>Rozdział 4.1.4., str. 41 (przedostatni akapit na stronie)</p>	<p><i>Dotyczy spostrzeżenia Agencji, że Wnioskodawca nie uznał schematu składającego się z wysokich dawek ICS/LABA za właściwy komparator, jednocześnie przedstawił wyniki porównania pośredniego powyższych terapii we wnioskowanym wskazaniu.</i></p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki meta-analizy sieciowej (NMA), zawierającej porównanie wnioskowanej interwencji (produkt leczniczy Trimbow<sup>®</sup> z ICS w średnich dawkach) z różnymi terapiami stosowanymi w leczeniu astmy, w tym z opcjami, których nie wybrano na komparatory w przedłożonych analizach (w tym ICS wysokie dawki/LABA i ICS średnie dawki/LABA). <b>W rozdziale 5.3 analizy klinicznej, w poszczególnych tabelach przedstawiono wyniki wszystkich porównań przeprowadzonych w ramach NMA, z wyraźnym rozgraniczeniem na dane odnoszące się do zdefiniowanych w analizie komparatorów oraz dane dla pozostałych opcji ocenianych w NMA.</b></p>
<p>Rozdział 4.1.3., str. 31</p>	<p><i>Dotyczy odstąpienia Agencji od prezentacji w analizie weryfikacyjnej wyników badania TRIGGER.</i></p>

<p>(ostatni akapit na stronie)</p>	<p>W sytuacji, gdy brak jest badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję ze schematem zawierającym ICS (średnie dawki)/+LABA+tiotropium, we wnioskowanej populacji pacjentów, nieuwzględnienie wyników badania TRIGGER stanowi pewne ograniczenie analizy weryfikacyjnej.</p> <p>Przytoczone badanie TRIGGER (opisane w tych samych referencjach, co badanie TRIMARAN), dotyczyło bezpośredniego porównania złożonego produktu leczniczego Trimbow® (zawierającego wysokie dawki ICS) wraz z schematem zawierającym tiotropium dodane do ICS (wysokie dawki)/LABA, w populacji pacjentów z astmą niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania wysokich dawek ICS/LABA, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie w poprzedzającym roku. Pomimo, że populacja pacjentów w tym badaniu nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, pod względem stosowanych (tj. wysokich) dawek ICS, <b>badanie to dostarcza istotnych danych na temat bezpośredniego porównania glikopironium względem tiotropium (dodanych do takich samych bazowych ICS i LABA), w populacji zbliżonej do analizowanej, co pozwala porównać efektywność dodania obu leków z grupy LAMA do schematu dwulekowego.</b></p> <p>W badaniu TRIGGER nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obydwojema trójlekowymi schematami w zakresie wyników badań spirometrycznych, rocznych wskaźników zaostrzeń astmy, nasilenia objawów astmy jak również zużycia leków ratunkowych, co świadczy o ich podobnej skuteczności. Również profil bezpieczeństwa schematów zawierających glikopironium i tiotropium był porównywalny dla wszystkich punktów końcowych za wyjątkiem kaszlu (niższe ryzyko wystąpienia kaszlu odnotowano w grupie leczonej ICS/LABA/G), tj. poszczególnych zdarzeń niepożądanych jak i zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych, zgonów, działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń prowadzących do przerwania terapii.</p> <p><b>Zasadnym wydaje się zatem ekstrapolowanie wyników z badania TRIGGER dotyczących bezpośredniego porównania glikopironium z tiotropium na populację wnioskowaną, tj., założenie takiej samej efektywności terapeutycznej obu schematów leczenia w populacji pacjentów stosujących ICS średnie dawki/LABA.</b></p>
<p>Rozdział 4.2. str. 53 (ostatni)</p>	<p><i>Dotyczy komentarza, w którym Agencja podkreśla, że obecnie pacjenci z astmą nie mają dostępu do refundowanej terapii LAMA. Dodatkowo uwzględnione przez wnioskodawcę substancje czynne z grupy LAMA: glikopironium oraz umeklidyna oraz terapia trójlekowa z</i></p>



<p>akapit na stronie),</p> <p>Rozdział 12, tab. 47, punkt 2 – komentarz oceniającego.</p>	<p><i>jednego podajnika zawierająca flutykazan/umeklidynium/wilanterol (FLUT/UMEC/VI) nie są obecnie zarejestrowane przez EMA w leczeniu astmy.</i></p> <p>Pomimo, że leki z grupy LAMA nie są aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu „astma”, a ponadto glikopironium oraz umeklidyna nie są obecnie zarejestrowane przez EMA w leczeniu astmy, to <b>opinie 2 z 3 ankietowanych przez Agencję Ekspertów wskazują, że leki te są stosowane w praktyce, we wnioskowanej populacji pacjentów (zakup leku z grupy LAMA jest pokrywany przez pacjenta), co potwierdza założenia przyjęte przez Wnioskodawcę podczas wyboru komparatorów.</b></p> <p><b>Dodatkowo fakt, że leki z grupy LAMA nie są refundowane w Polsce w astmie, nie stanowił przeszkody w zaakceptowaniu tiotropium (dodanego do wysokich dawek ICS/LABA) jako właściwego komparatora w Analizie weryfikacyjnej dla produktu Enerzair Breezhaler® (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku (Nr:OT.4230.3.2021), prosimy o uwzględnienie naszej opinii, mając na względzie zasadę równego traktowania podmiotów</b></p> <p>Badanie zawierające ocenę efektywności schematu flutykazon/umeklidynium/wilanterol (FLUT/UMEC/VI) zostało uwzględnione w analizie klinicznej (w ramach porównania w meta-analizie sieciowej z interwencją wnioskowaną), <b>ponieważ było to jedyne dostępne badanie, w którym oceniano efekty dodania umeklidyny do schematu zawierającego ICS (średnie dawki/LABA), co zostało omówione w Dyskusji do Analizy klinicznej.</b></p> <p><b>Schemat FLUT/UMEC/VI zawiera substancje czynne wchodzące w skład komparatora zdefiniowanego w analizach, co w stosunkowo wysokim stopniu odpowiada założeniom przyjętym dla interwencji alternatywnej.</b></p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że zastosowanie produktu Trimbrow® w porównaniu do produktu złożonego zawierającego umeklidynium oraz ICS i LABA (UMEC/FLUT/VI) <b>wiąże się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia poważnych zaostrzeń astmy</b>, natomiast porównywalnym ryzykiem w zakresie wskaźnika umiarkowanych i poważnych zaostrzeń.</p>
<p>Str. 90</p>	<p><i>Dotyczy niezgodności analizy ekonomicznej z Wytycznymi</i></p>

	<p>W analizie ekonomicznej pominięto schematy leczenia aktualnie wykorzystywane we wnioskowanym wskazaniu, które nie będą zastępowane przez wnioskowaną technologię zgodnie z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów klinicznych (por. pierwszą uwagę). Progowe ceny przedstawiono [REDACTED].</p> <p>[REDACTED] Co więcej wytyczne nie wskazują na konieczność kalkulacji cen progowych.</p>
Str. 90	<p><i>Dotyczy niezgodności analizy wpływu na budżet z Wytycznymi</i></p> <p>W przypadku chorób których często niediagnozowanych w praktyce klinicznej (jaką jest astma) opieranie się na danych epidemiologicznych prowadzi do zawyżonych liczebności populacji pacjentów. Dane epidemiologiczne dla takich chorób (np. astma, nadciśnienie) opierają się przede wszystkim na badaniach w ramach których przeprowadzane jest diagnozowanie pacjentów. W większości takich badań wychodzi duży odsetek pacjentów nie objętych opieką medyczną (niezdiagnozowani, niepoprawnie zdiagnozowani). Co więcej pacjent zdiagnozowany nie zawsze przyjmuje leki. Opieranie oceny wydatków z budżetu NFZ na takich danych prowadziłoby do znacznego ich przeszacowania. Z tego względu w analizach wykorzystano twarde dane dotyczące realnego zużycia leków.</p> <p>W analizach testowano dwie propozycje cenowe dla wnioskowanej technologii zaproponowane przez wnioskodawcę. Nie testowano zmiany wysokości cen w obrębie tych propozycji, gdyż nie ustalono zakresu zmienności tych propozycji.</p>
Str. 65	<p><i>Dotyczy zestawienia kosztów-konsekwencji w analizie ekonomicznej</i></p> <p>Agencja wskazuje, że w ramach techniki analitycznej „właściwszym podejściem byłoby zestawienie w ramach analizy konsekwencji kosztów realnych efektów danych terapii zamiast zakładania jednakowej skuteczności.”</p> <p>Agencja nie stwierdza jakie to „realne efekty” miały by być zestawione; nie przedstawiając żadnych danych tego typu w części dotyczącej oceny analizy ekonomicznej.</p> <p>Na podstawie dostępnych danych dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji trudno jednoznacznie potwierdzić przewagę którejkolwiek z interwencji o czym świadczą wyniki analizy klinicznej. Tym samym ponowne przedstawienie danych z Analizy klinicznej w Analizie ekonomicznej nie spowodowałoby zmiany wniosków czy samego wnioskowania.</p>
Str. 68	<p><i>Dotyczy: „Analitycy Agencji nie widzą ponadto zasadności przyjętego przez wnioskodawcę założenia dotyczącego uwzględnienia jako</i></p>

	<p><i>komparatorów wyłącznie schematów, których zastąpienie przez lek Trimbrow będzie korzystne finansowo dla pacjenta.”</i></p> <p>Aspekt ten stanowił tylko potwierdzenie wyboru komparatorów na etapie Analizy problemu decyzyjnego uwzględniającego m.in. wytyczne kliniczne i opinie ekspertów klinicznych. Niższą lub podobną wysokością odpłatności pacjenta za lek zastępowany i wnioskowaną technologię potwierdzono znacznie wyższe prawdopodobieństwo zastąpienia danej terapii opcjonalnej w przypadku refundacji wnioskowanej technologii. Astma jest chorobą przewlekłą, wymagającą często dużych dopłat pacjentów do leczenia. Wysokość dopłaty pacjenta nie może przyćmić aspektów klinicznych ewentualnej zmiany terapii, ale na pewno ten temat jest konsultowany między lekarzem i pacjentem przed tą zmianą.</p>
Str. 74	<p><i>Dotyczy: „Przy szacowaniu populacji docelowej uwzględniono wielkość DD refundacji produktów złożonych składających się z LABA i ICS w średnich dawkach, jednak nie uwzględniono terapii tymi lekami z dwóch oddzielnych inhalatorów, co może zaniżyć szacowaną wielkość analizowanego rynku.”</i></p> <p>Pominięto rynek sprzedaży leków ICS w średnich dawkach oraz LABA w osobnych preparatach ze względu na treść zarejestrowanego wskazania do stosowania wnioskowanej technologii uwzględniającego jej wykorzystanie tylko wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie produktem złożonym z ICS w średnich dawkach i LABA. Przyjęto, że w praktyce klinicznej lekarze będą przestrzegać zarejestrowanych wskazań. W przypadku innego postępowania NFZ może wystąpić o zwrot kwoty refundacji.</p>
Str. 74	<p><i>Dotyczy: „Ponadto również zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję refundacja leku Trimbrow w astmie spowoduje rzadsze stosowanie schematów składających się z LABA i ICS w wysokich dawkach.”</i></p> <p>Agencja nie przedstawiła takich opinii. W tabeli 9 AWA przedstawiono tylko informacje na temat aktualnie wykorzystywanego leczenia a nie leczenia zastępowanego przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji (por. pierwszą uwagę).</p>
Str. 74	<p><i>Dotyczy: „Zastrzeżenie analityków Agencji budzą wartości średniego czasu terapii przyjęte do oszacowania liczby pacjentów stosujących analizowane interwencje...”</i></p> <p>Jak przedstawiono w raporcie z analizy wpływu na budżet, parametr określający średnią liczbę dni terapii na pacjenta w roku uwzględniono tylko do przedstawienia wielkości analizowanego rynku sprzedaży leków pod postacią liczebności całkowitej pacjentów. Parametr ten nie ma żadnego wpływu na wyniki gdyż został on przypisany każdemu z analizowanych leków.</p>

	<p>Wykorzystano jedyną zidentyfikowaną wartość dotyczącą pacjentów z Polski (wartość dotyczy całej grypy pacjentów z bazy administracyjnej NFZ).</p> <p>Parametr ten należy interpretować jako liczbę dni terapii na jednego pacjenta, który w danym roku stosował lek. Uwzględnia więc krótszy okres stosowania leku u: pacjenta zdiagnozowanego w danym roku, pacjenta kończącego terapię w danym roku i/lub pacjenta pomijającego dawki leku.</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ( Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)


\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.