

Warszawa, dn. 16 kwiecień 2025 r.

L. dz. 436/GK/TP/2025

Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

Agencja Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Znak sprawy: *PLR.4500.3897.2024.3.MRD / OT.423.0.3.2025.4.JSi*

Trimbow (Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus + Glycopyrronium), proszek do inhalacji, 88 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 120 dawek, GTIN 08025153017981

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo numer *OT.423.0.3.2025.4.JSi* z dnia 7 marca 2025 r. dotyczące niezgodności odnośnie analiz dotyczących wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego *Trimbow (Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus + Glycopyrronium), proszek do inhalacji, 88 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 120 dawek, GTIN 08025153017981* względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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. z 2023 r. poz. 2345) uprzejmie proszę o przyjęcie poniższych wyjaśnień dotyczących uwag AOTMiT jak również zaktualizowanych i uzupełnionych wersji analiz stanowiących wymagane prawem załączniki do ww. wniosku.

1. Ad. „Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia). Deklarowania data ukończenia analiz wskazana na stronach tytułowych poszczególnych analiz to wrzesień 2024 r., jednakże w arkuszu kalkulacyjnym dla analizy ekonomicznej w referencjach wskazano, iż przy obliczaniu danych kosztowych korzystano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. Biorąc pod uwagę, iż wniosek refundacyjny złożono dnia 25.10.2024 r. niezbędna jest aktualizacja danych.”

Odpowiedź:

Analizy zaktualizowano do aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia, zgodnie z propozycją analityków AOTMiT.

2. Ad. „Analizy załączone do wniosku nie są zgodne z wnioskiem refundacyjnym w zakresie wnioskowanej interwencji (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). We wszystkich załączonych analizach wskazano inną niż deklarowana we wniosku refundacyjnym moc produktu leczniczego, tj. 87 mcg + 5 mcg + 9 mcg co odpowiada produktowi leczniczemu Trimbow, aerozol inh., roztwór, zaś wniosek refundacyjny dotyczy produktu leczniczego Trimbow, proszek do inhalacji, 88 mcg + 5 mcg + 9 mcg. Ponadto w analizach stosowana jest nazwa produktu leczniczego Trimbow Nexthaler, która różni się od nazwy wskazanej we wniosku refundacyjnym i Charakterystyce Produktu Leczniczego.”

Odpowiedź:

Analizy poprawiono w zakresie dawki beklometazonu (błąd pisarski). Jednocześnie informujemy, że nazwa Nexthaler odnosi się do sytemu DPI (typ inhalatora) i jest wymieniana w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

3. Ad. „W analizach nie uwzględniono porównania ze wszystkimi technologiami opcjonalnymi (§ 4, § 5, § 6 Rozporządzenia). Wytyczne GOLD 2024 zalecają we wnioskowanej populacji stosowanie terapii skojarzonej wziewnym glikokortykosteroidem, długo działającym agonistą receptora beta-2 i długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych, bez wskazania konkretnych substancji czynnych. Oznacza to, że komparatory dla wnioskowanej interwencji stanowią wszystkie refundowane leki z wyżej wymienionych grup terapeutycznych, niezależnie od tego, czy są podawane z wykorzystaniem jednego, dwóch czy trzech inhalatorów. W załączonych analizach jako komparator wskazano jedynie produkt leczniczy Trimbow, aerozol inh., roztwór. Wobec powyższego proszę o uwzględnienie w analizach leków refundowanych w ramach grup limitowych: 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe; 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach; 199.2 (wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach); 199.3 (wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach); 199.4 (wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi); 200.1 (wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole); 201.2 (wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty

jednoskładnikowe) oraz 201.3 (wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu)."

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że wniosek refundacyjny dotyczy preparatu połączonego Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronium w dawkach 88 mcg + 5 mcg + 9 mcg w inhalatorze DPI, który jest preparatem o identycznym składzie do obecnie refundowanego w ramach grupy limitowej 199.4 preparatu Trimbow pMDI. W procesie refundacji preparatu Trimbow pMDI (ZLC 139/2018) technologia opcjonalna została zdefiniowana jako „Preferowany komparator stanowiły beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium podawane w oddzielnych inhalatorach. W przypadku niezidentyfikowania badań z tak zdefiniowanym komparatorem zdecydowano się uwzględnić inne schematy trójlekowe (LABA+LAMA+ICS)”.

Analitycy AOTMiT w 2018 roku uznali wybór komparatora dla leku Trimbow pMDI za zasadny. W niniejszej analizie nie znajdujemy powodu, dla którego technologia opcjonalna miałaby być zdefiniowana w sposób odmienny.

Zwracamy uwagę, że rejestracja wnioskowanego produktu opiera się na badaniach **równoważności** w stosunku do refundowanego w ramach grupy limitowej 199.4 preparatu Trimbow pMDI. Tym samym, mając na uwadze wyniki oceny klinicznej (równoważność preparatów pMDI i DPI połączenia Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronium), zasadność poszerzenia analizy o leki wskazane przez analityków nie znajduje uzasadnienia, tym bardziej że nie ma RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z lekami refundowanymi we wskazanych przez AOTMiT grupach.

Należy również podkreślić, że w naszej opinii zasadność innego podejścia do analiz dla wnioskowanego leku jest ograniczona – mimo, że istnieją różnice w sposobie podania leku, to dawka dostarczona leku jest tożsama dla postaci pMDI i DPI i tym samym nie ma podstaw naukowych do wnioskowania o różnej skuteczności wnioskowanego leku nad lekiem obecnie refundowanym w grupie 199.4 (szczególnie mając na uwadze wyniki opisanego w analizie wnioskodawcy badania TRI-D).

Zwracamy również uwagę, że mając na uwadze skład wnioskowanego leku tj:

- wziewny kortykosteroid w średniej dawce (beklometazon)
- wziewny lek beta-2-adrenergiczny o długim działaniu (formoterol)
- wziewny lek antycholinergiczny o długim działaniu (glikopironium)

wskazane przez analityków AOTMiT preparaty z grup limitowych:

- 199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach;
- 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach;

nie mogą stanowić technologii opcjonalnych ze względu na **różne** od wnioskowanego dawki wziewnego glikokortykosteroidu.

wskazane przez analityków AOTMiT preparaty z grupy limitowej:

- 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole);

nie mogą stanowić technologii opcjonalnych ze względu **różny** od wnioskowanego skład (brak preparatu beklometazonu).

wskazane przez analityków AOTMiT preparaty z grupy limitowej:

- 201.3 (wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu).

nie mogą stanowić technologii opcjonalnych ze względu **różny** od wnioskowanego skład (brak preparatu zawierającego w składzie formoterol i glikopironium).

wskazane przez analityków AOTMiT preparaty z grupy limitowej:

- 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe;

nie mogą stanowić technologii opcjonalnych ze względu brak możliwości skomponowania połączenia o składzie analogicznym do wnioskowanego leku (brak preparatów zawierającego w składzie beklometazon lub beklometazon i glikopironium).

Jedynie we wskazanych przez analityków AOTMiT preparatach z grup limitowych:

- 199.4 wziewne leki beta- 2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi)
- 199.2 (wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach);
- 201.2 (wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe)

znajdują się preparaty, które potencjalnie mogą stanowić komparator dla wnioskowanej technologii.

Jest to przede wszystkim uwzględniony w analizie jako komparator preparat Trimbow pMDI o składzie odpowiadającym składowi wnioskowanego leku.

Dodatkowo (co uwzględniono w uzupełnieniach do analizy) są to produkty:

- Formodual, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę
- Airiam, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę
- Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę
- Fostex Nexthaler, proszek do inhalacji, podzielony, 100+6 µg/dawkę z grupy 199.2,
oraz
- Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg z grupy 201.2.
oraz

- Trelegy Ellipta, proszek do inhalacji, podzielony, 92+55+22 µg/dawkę inhalacyjną
- Trixeo Aerosphere, aerozol inh., zawiesina, 5+7,2+160 µg z grupy 199.4.

Leki z grupy 199.4 włączono do analizy na wzór analizy dla leku Trixeo, która był ostatnim ocenianym przez AOTMiT lekiem w tym wskazaniu włączonym do tej grupy limitowej oraz otrzymał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT w oparciu o porównanie pośrednie z lekiem Trimbow.

Tym samym, mimo że pozostajemy na stanowisku, że jedynym wartościowym porównaniem jest porównanie z Trimbow pMDI, **to wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT analizę uzupełniono o porównanie kliniczne i ekonomiczne względem wskazanych preparatów z grup 199.2, 201.2 i 199.4.**

4. Ad. „Złożona analiza kliniczna nie spełnia wymagań dla przeglądu systematycznego w zakresie badań spełniających wskazane kryteria włączenia (§ 4 ust. 2 pkt 2 oraz § 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Wśród kryteriów włączenia dla interwencji wskazano moc produktu leczniczego zawierającego dipropionian beklometazonu+ fumaran formoterolu + glikopironium jako 87+5+9 µg, zaś inne moce były kryterium wykluczenia, tymczasem do przeglądu włączono badanie TRI-D, w którym moc interwencji wynosiła odpowiednio 100+6+10 µg. Dodatkowo w kryteriach włączenia dla interwencji podano nieprawidłową moc wnioskowanego produktu leczniczego.”

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że dawka 87 mcg beklometazonu jest błędem pisarskim (powinno być 88 mcg) – poruszono to już wcześniej. Jednocześnie zwracamy uwagę, że dawki leku w badaniu TRI-D są dawkami odmierzonymi (dawka 88+5+9 mcg jest dawką dostarczoną).

5. Ad. „AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Analiza minimalizacji kosztów jest dopuszczalna w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, zaś w badaniu TRI-D wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji w zakresie zmiany szczytowego FEV1 w 28. dobie oraz istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany FEV1 AUC0-4h w 28. dobie. Biorąc pod uwagę powyższe, adekwatną techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztów.”

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że hipotezą badania TRI-D była hipoteza non-inferiority a zatem wynik istotny statystycznie na korzyść DPI nie świadczy o wyższości DPI nad pMDI. Wnioskiem z badania jest **równoważność** postaci DPI i pMDI (cytat z wniosków w publikacji: *Extrafine BDP/FF/G DPI and pMDI demonstrated similar efficacy and safety in patients with COPD, supporting the DPI formulation as a valid alternative*), co też było podstawą do rejestracji leku jako tzw. rozwinięcia lini (line extension).

Tym samym uzasadniona technika analityczną jest minimalizacja kosztów gdyż jest spełniony art. 13.3 ustawy o refundacji leków, wyrobów medycznych i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

6. Ad. „Analiza wpływu na budżet nie zawiera wiarygodnego oszacowania dotyczącego m.in. rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Liczbę tę oszacowano jako 1 178 w pierwszym i 3 912 w drugim roku refundacji. Dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J44.0, J44.1, J44.8, J44.9 stosujących refundowane terapie trójkowe w 2015 r. wyniosła ok. 41 tys., a w 2017 r. ok. 50 tys. pacjentów rocznie, co stanowi <8% liczebności założonej w analizie wpływu na budżet. Ponadto przyjęcie założenia dotyczącego przyrostu udziałów rynkowych na poziomie leku Trelegy Ellipta jest mało wiarygodne z uwagi na ugruntowaną pozycję rynkową skojarzenia substancji czynnych w jednym inhalatorze zawartych we wnioskowanej interwencji. W związku z powyższym wskazane jest uwzględnienie aktualnych danych NFZ lub danych sprzedażowych wnioskodawcy w celu oszacowania liczby pacjentów, u których wnioskowana interwencja będzie stosowana. Ponadto proszę o przetestowanie scenariusza, w którym wnioskowana interwencja przejmie 100% udziałów w rynku leku Trimbow, aerozol inh., roztwór, stosowanego w ocenianym wskazaniu.” Oraz

„Analiza wpływu na budżet nie zawiera prawidłowo oszacowanej ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). Prognoza ta została oparta o liczbę sprzedanych DDD, podczas gdy powinna odzwierciedlać sytuację, w której cała populacja pacjentów, u których wnioskowana interwencja będzie stosowana, stosuje lek dawkowany zgodnie z zapisami ChPL Trimbow.”

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że z analogiczną sytuacją jak w przypadku wnioskowanego leku mieliśmy do czynienia w przypadku preparatów Fostex. Jednocześnie można obserwować rozwój rynku jedyne DPI w grupie 199.4 (Trelegy Ellipta). Obserwacje dla obu tych leków zostały uwzględnione w analizie. Nie jest zasadne wnioskowanie, że preparat DPI przejmie [REDACTED] udziałów w rynku (takie zjawisko nie zostało dotychczas zaobserwowane w historii rozwoju rynku leków wziewnych stosowanych w POChP w Polsce jak też i wg naszej wiedzy w innych obszarach terapeutycznych).

Proponowana przez AOTMiT metodyka szacowania liczebność populacji docelowej oraz kosztów związanych ze stosowaniem leku nie jest właściwa – opiera się na błędnych założeniach przejęcia 100% rynku przez wnioskowaną technologię oraz utożsamia populację ze wskazaniem określonym we wniosku z populacją, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. Założenia przedstawione przez analityków AOTMiT nie znajdują odzwierciedlenia w analizie rozwoju rynku innych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Podobnie nie jest zasadne przyjęcie założenia o znacznie wyższej niż szacowana liczebności populacji, w której lek będzie stosowany. Dane dotyczące liczebności populacji na które powołuje się AOTMiT pochodzą sprzed 8-10 lat – tym samym trudno uważać je za bardziej wiarygodny szacunek populacji docelowej niż aktualne dane NFZ dotyczące wykorzystania leków 3-składnikowych.

Zwracamy uwagę, że zgodnie z analizą wpływu na budżet, w 1. roku refundacji przewiduje się, że lek będzie stosowało od [REDACTED] pacjentów a w 2. roku od [REDACTED] pacjentów, co stanowi [REDACTED] populacji kwalifikowanej do terapii 3-lekowej wg cytowanych przez AOTMiT danych NFZ. Mając na uwadze, że wnioskowana technologia stanowić ma 4 preparat refundowany w leczeniu POChP w grupie 199.4, przyjęte założenia wydają się być jak najbardziej uzasadnione.

Jednocześnie, zwracamy uwagę, że liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych sprzedażowych, które w tym przypadku, mając na uwadze wnioskowane wskazanie oraz dostępność historycznych danych dt. rozwoju rynku dla podobnych leków wydają się znacznie bardziej wiarygodne, niż szacunki oparte na danych epidemiologicznych - ostatnie szacunki NFZ dotyczące populacji wnioskowanej pochodzą sprzed blisko 10 lat.

W międzyczasie doszło do istotnych zmian w praktyce leczenia POChP z wykorzystaniem połączeń LABA+LAMA+wGKS (patrz wytyczne GOLD).

7. Ad. „Analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). W wariantcie minimalnym użyto 90%, a w maksymalnym 110% populacji z wariantu najbardziej prawdopodobnego. Nie przedstawiono informacji o przeszukaniu alternatywnych źródeł danych. Zasadnym wydaje się przetestowanie innych scenariuszy.”

Odpowiedź:

Pomimo przeprowadzonych prac analitycznych nie **znaleziono alternatywnych źródeł danych** pozwalających na inne zdefiniowanie minimalnego i maksymalnego wariantu analizy. Propozycje analizy przedstawione przez analityków AOTMiT (patrz punkt wyżej), są hipotetyczne i nie mają empirycznego uzasadnienia w obserwacjach rynku leków złożonych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Ponadto, uprzejmie informujemy, że analizy zostały zaktualizowane do aktualnego Obwieszczenia MZ oraz danych ze sprawozdań NFZ, stąd w uzupełnionych analizach znajdują się nieznacznie różne wyniki od tych zaprezentowanych w oryginalnej analizie.

W załączeniu przesyłamy także opinię [REDACTED] która uzupełnia jego wystąpienie ze spotkania z przedstawicielami AOTMiT z dnia 25 marca 2025 r. adresując też szereg tematów istotnych dla przedmiotowej sprawy także z punktu widzenia praktyka – klinicysty.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W załączeniu:

1. Uzupełnione i zaktualizowane analizy, także w wersji zażółconej¹

2. Opinia [redacted]
[redacted]

¹ Wersje zaczernione zostaną przedłożone odrębnym pismem nie później niż do dnia 22 kwietnia 2025 r.