



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Trimbow
(beklometazon / formoterol / glikopironium),
w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu:
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**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.3.2025

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 2025 r. poz. 129)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 2025 r. poz. 129)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 (GSK Services Sp. z o.o.; AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o.o.; AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) 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 2025 r. poz. 129)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 2025 r. poz. 129)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Services Sp. z o.o.; AstraZeneca AB).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Chiesi Poland Sp. z o.o.; GSK Services Sp. z o.o.; AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Chiesi Poland Sp. z o.o.; GSK Services Sp. z o.o.; AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) 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 2025 r. poz. 129)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 2025 r. poz. 129)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Chiesi Poland Sp. z o.o.; GSK Services Sp. z o.o.; AstraZeneca AB).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: dane osobowe

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet (ang. BIA – <i>budget impact analysis</i>)
b/d	brak danych
BDP	beklometazon
BUD	budezonid
CAT	test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc/POChP (ang. <i>COPD assessment test</i>); ocenia wpływ POChP na zdrowie i samopoczucie pacjenta
CCQ	kliniczny kwestionariusz POChP (ang. <i>clinical COPD questionnaire</i>), oceniający objawy, stan zdrowia i jakość życia pacjentów z POChP
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
COPD	przewlekła obturacyjna choroba płuc POChP (ang. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DPI	Inhalator suchego proszku (ang. <i>dry powder inhaler</i>)
EFS	przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (ang. <i>event free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FEV₁	natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume during the first second of expiration</i>)
FF	formoterol
G	glikopironium
GPAC	Komitet Doradczy do spraw wytycznych i Protokołów (ang. <i>The Guideline and Protocols Advisory Committee</i>)
HR	współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IS	istotność statystyczna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długo działający agoniści receptorów β_2 (ang. <i>long acting β_2-agonists</i>)
LAMA	długo działający antagoniści receptorów muskarynowych (ang. <i>long acting muscarinic antagonists</i>)

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686 z późn. zm.)
MITT	terapia trójskładnikowa w wielu inhalatorach (ang. <i>multiple inhaler triple therapy</i>)
mMRC	zmodyfikowana skala nasilenia duszności (ang. <i>modified Medical Research Council</i>) używana do oceny stopnia nasilenia duszności u pacjentów z chorobami układu oddechowego, szczególnie POChP, w zależności od intensywności wysiłku
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
pMDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. <i>pressurised metered dose inhaler</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PO	poziom odpłatność
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. 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 (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SABA	krótko działające leki β_2 -agonistyczne (ang. <i>Short Acting β_2-Agonists</i>)
SAMA	krótko działające cholinolityki (ang. <i>Short-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
SDDPI	jednodawkowy inhalator suchego proszku (ang. <i>Single Dose Dry Powder Inhaler</i>)
SGRQ	kwestionariusz do oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych (ang. <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>)
SITT	terapia trójkowa w jednym inhalatorze (ang. <i>single inhaler triple therapy</i>)
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
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. z 2024 r., poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
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
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1 Korespondencja w sprawie	9
2.2 Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1 Technologia wnioskowana	10
3.1.1 Informacje podstawowe	10
3.1.1.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3 Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1 Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.1 Ocena analityków Agencji.....	12
3.2 Problem zdrowotny	13
3.3 Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4 Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2 Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1 Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1 Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2 Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1 Charakterystyka badania włączonego do przeglądu wnioskodawcy	29
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	32
4.2.1.3 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	33
4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.4. Komentarz Agencji	37
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	39

5.1 Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.1.1 Opis i struktura modelu wnioskodawcy	39
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	41
5.2.3 Wyniki analiz wrażliwości	42
5.3 Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2 Ocena danych wejściowych do modelu	45
5.3.3 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4 Obliczenia własne Agencji	46
5.4 Komentarz Agencji	47
6. Ocena analizy wpływu na budżet	49
6.1 Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy	49
6.1.2 Dane wejściowe do modelu	49
6.2 Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
Ocena modelu wnioskodawcy	53
Wyniki analiz wrażliwości	54
Obliczenia własne Agencji	54
6.4. Komentarz Agencji	54
7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	55
8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
9. Kluczowe informacje i wnioski	59
10. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	62
11. Źródła	64
12. Załączniki	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.01.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3897.2024.2.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 (beklometazon / formoterol / glikopironium), proszek do inhalacji, 88 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 120 dawek, GTIN 08025153017981

- Wnioskowane wskazanie:

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

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

- Lek stosowany w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X 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

Włochy

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.4500.3897.2024.2.SGÓ (data wpływu do AOTMiT 08.01.2025 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trimbow (beklometazon / formoterol / glikopironium), proszek do inhalacji, 88 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 120 dawek, GTIN 08025153017981

Analizy załączone do wniosku nie spełniały minimalnych wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.03.2025, znak OT.423.0.3.2025.4.JSi. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.04.2025 r.

2.2 Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące dokumenty:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2024 r. (aktualizacja marzec 2025 r.)
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2024 r. (aktualizacja marzec 2025 r.)
- Analiza minimalizacji kosztów dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2024 r. (aktualizacja marzec 2025 r.)
- Analiza wpływu na budżet dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2024 r. (aktualizacja marzec 2025 r.)
- Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań dla leku Trimbow (Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus + Glycopyrronium), proszek do inhalacji, we wskazaniu: 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. Warszawa, 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 GTIN	Trimbow (beklometazon / formoterol / glikopironium, 88 mcg + 5 mcg + 9 mcg), proszek do inhalacji, 1 poj. 120 dawek, GTIN: 08025153017981.
Kod ATC	R03AL09; leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z glikokortykosteroidami
Substancja czynna	beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium
Droga podania	Wziewna
Dawkowanie	Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci suchego proszku tworzącego aerosol o bardzo drobnych cząstkach (ang. extrafine), z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aeroszolu produktu Trimbow są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aeroszoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aeroszolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aeroszolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aeroszolu o większych cząstkach). <u>Beklometazonu dipropionian</u> Beklometazonu dipropionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc. Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane do hamowania stanu zapalnego w przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych. Ich działanie jest wywierane poprzez wiązanie do receptorów glikokortykosteroidowych w cytoplazmie, prowadząc do zwiększonej transkrypcji genów kodujących białka przeciwzapalne. <u>Formoterol</u> Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki. <u>Glikopironium</u> Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwcholinergicznym), o dużym powinowactwie, podawanym wziewnie w leczeniu w celu rozszerzenia oskrzeli. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, tym samym rozszerzając drogi oddechowe. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptora muskarynowego, o dużym powinowactwie i wykazany ponad 4- krotnie większym selektywnym działaniu na ludzkie receptory M3 niż na ludzkie receptory M2.
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym	zgodne 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.

Źródło: ChPL Trimbow, materiały wnioskodawcy.

3.1.1.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ¹	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Trimbow w postaci proszku do inhalacji: 17.04.2021 r., EMA*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie określono

* pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Trimbow w postaci proszku do inhalacji odbyło się jako zmiana decyzji z dnia 30.11.2017 r. (pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Trimbow w aerozolu wziewnym); w dniu 23.01.2019 r. wydano decyzję o rozszerzeniu wskazania rejestracyjnego: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem długo działającego beta2-agonisty i długo działającego antagonisty muskarynowego

Źródło: Decyzja wykonawcza KE w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2017)5171(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Trimbow – beklometazon + formoterol + bromek glikopirynium”.

3.1 1.3 Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Trimbow (beklometazon / formoterol / glikopirynium) był przedmiotem oceny Agencji dwa razy. Jeden raz oceniany był wniosek refundacyjny 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. Druga ocena natomiast dotyczyła leczenia podtrzymującego u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Obie oceny dotyczyły leku Trimbow w aerozolu wziewnym, lek w postaci proszku do inhalacji nie podlegał ocenie Agencji.

Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow stosowanego zarówno w leczeniu astmy, jak i w POChP. Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii w POChP zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska/ Opinie Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2018 z dnia 1 października 2018 r. ²	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), 87 mcg + 5 mcg, aerozol inhalacyjny, roztwór, kod EAN: 8025153008156, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawania go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem obniżenia ceny leku i pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), gwarantującego koszty leczenia na poziomie niższym od najniższych kosztów terapii trójkowej najtańszymi dostępnymi produktami leczniczymi, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta. Rozważyć należy również zawężenie populacji do grup chorych, dla których w największym stopniu potwierdzono skuteczność terapeutyczną wnioskowanej technologii, tj. zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego. <u>Główne argumenty decyzji:</u> Dowody wysokiej jakości wskazują na porównywalną (z refundowanymi komparatorami) skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii, a jej stosowanie jest zgodne z wytycznymi klinicznymi. Połączenie w jednym inhalatorze trzech stosowanych dotychczas substancji leczniczych istotnie zwiększa komfort terapii z perspektywy pacjenta. Należy jednak dążyć do obniżenia kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/trimbow-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf; data odczytu: 07.04.2025 r.

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/139/SRP/U_36_420_181001_stanowisko_91_Trimbow_w_ref.pdf; data odczytu: 07.04.2025 r.

Nr i data wydania	Stanowiska/ Opinie Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa Agencji
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 89/2018 z dnia 4 października 2018 r.³	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beklometazoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP). <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Do analizy klinicznej włączono dwa badania, w których komparatorem dla omawianej interwencji (Trimbow) była terapia trójkowa: TRINITY (beklometazon/formoterol + tiotropium) i TRISTAR (flutyzon/wilanterol + tiotropium). W badaniu TRINITY nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupą leczonych lekiem Trimbow a grupą leczonych terapią BDP/FF + TIO pod względem: odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV1 przed podaniem leczenia w 52. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowych, odsetka pacjentów z redukcją ≥ 4 jednostki wyniku kwestionariusza SGRQ w 52. tygodniu terapii w stosunku do wartości wyjściowej oraz ocenianych zmiennych ciągłych (m.in. współczynnika zaostrzeń choroby). Natomiast w badaniu TRISTAR odnotowano istotną różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących lek Trimbow w porównaniu z grupą leczonych FLF/VIL + TIO w zakresie: odsetka pacjentów osiągających ≥ 100 ml wzrost FEV1 przed podaniem leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu, zmiany wyniku FEV1 przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu, zmiany wyniku FVC przed podaniem leku w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu. Natomiast w zakresie oceny jakości życia, nasilenia objawów oraz częstości zaostrzeń choroby nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami. Profil bezpieczeństwa leku Trimbow i terapii trójkowych był zbliżony. Istotną różnicę na korzyść Trimbow odnotowano w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym suchości w jamie ustnej. W porównaniu z terapią dwulekową, Trimbow częściej powodował kandydozę jamy ustnej, ale rzadziej chorobę niedokrwienną serca, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków i kaszel. Rekomendacja refundacyjna Zorginstituut Nederland z 2017 roku pozytywnie odnosiła się do refundacji Trimbow, zwracając uwagę na niższą cenę w porównaniu z terapią trójkową. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie jakości życia, nasilenia objawów oraz częstości zaostrzeń choroby. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, jednakże pod warunkiem, że stosowanie jej nie będzie wiązać się z dodatkowymi kosztami, w porównaniu ze zidentyfikowanymi komparatorami, zarówno po stronie płatnika jak i pacjenta. Rozważyć należy również zawężenie populacji do grupy chorych, dla których w największym stopniu potwierdzono skuteczność terapeutyczną wnioskowanej technologii, tj. zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

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	Lek stosowany w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej nr 199.4, wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.1 Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z zapisami ChPL *Trimbow*, 88 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów proszek do inhalacji, produkt leczniczy Trimbow stosuje się w leczeniu podtrzymującym 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

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/139/REK/RP_89_2018_Trimbow.pdf; data odczytu: 07.04.2025 r.

lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Trimbow w ocenianym wskazaniu, będzie on dostępny w aptece na receptę przy odpłatności dla pacjentów wynoszącej 30%.

Lek byłby stosowany dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt jego stosowania ponoszony przez pacjenta przy odpłatności 30% limitu finansowania wyniósłby [REDAKTOWANE]. Tym samym proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji.

Ponadto wnioskodawca wskazuje na możliwość umieszczenia wnioskowanej interwencji na wykazie leków wydawanych bezpłatnie pacjentom po ukończeniu 65. r.ż. z uwagi na fakt, iż wykaz ten zawiera aktualnie m.in. lek Trimbow w postaci aerozolu.

Grupa limitowa

Wnioskodawca ubiega się o włączenie wnioskowanej interwencji do istniejącej grupy limitowej: 199.4 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi. W grupie tej obecnie refundowane są 4 produkty lecznicze:

- Trimbow, aerozol inh., roztwór, 87+5+9 µg/dawkę inhalacyjną (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronium),
- Trelegy Elipta, proszek do inhalacji, podzielony, 92+55+22 µg/dawkę inhalacyjną (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum),
- Trixeo Aerosphere, aerozol inh., zawiesina, 5+7,2+160 µg (formoteroli fumaras dihydricus + glycopyrronium + budesonidum),
- Enerzair Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 114+46+136 µg (indacaterolum + glycopyrronii bromidum + mometasoni furoas).

Wnioskodawca w uzasadnieniu wyboru grupy limitowej powołując się na zapisy art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji dotyczące kwalifikacji do grupy limitowej⁵ wskazuje, iż wnioskowana interwencja składa się z tych samych substancji czynnych co objęty refundacją lek Trimbow, zaś oba leki różni jedynie postać farmaceutyczna.

Wybór wnioskodawcy jest prawidłowy, oceniana interwencja spełnia wymagania do kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej.

RSS

3.2 Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

J44 Inne przewlekłe obturacyjne choroby płuc

⁴ Minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2025 r. wynosi 4666 zł miesięcznie: Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2025 r. (Dz.U. z 2024 r. poz. 1362)

⁵ „Do grupy limitowej kwalifikuje się:

1) lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...)

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

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

J44.8 Inna określona przewlekła obturacyjna choroba płuc

J44.9 Przewlekła obturacyjna choroba płuc, nieokreślona

[Źródło: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J44.0>, data odczytu: 17.04.2025 r.]

Definicja

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to heterogenna choroba płuc charakteryzująca się przewlekłym występowaniem objawów ze strony układu oddechowego (duszność, kaszel, odkrztuszanie płwociny i/lub zaostrzenia), z powodu nieprawidłowości w drogach oddechowych (zapalenie oskrzeli/zapalenie oskrzelików) i/lub w pęcherzykach płucnych (rozedma płuc), które powodują stałe, często postępujące ograniczenia przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe.

POChP jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności na świecie. Występuje u około 10% ogólnej populacji, a jej częstość wzrasta z wiekiem: u osób po 65. roku życia wynosi około 14%, a po 70. roku życia nawet 50%. W Polsce na POChP choruje około dwóch milionów osób.

Choroba występuje dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet, szczególnie wśród palaczy tytoniu, pośród których częstość wynosi 17,1% u mężczyzn i 13,2% u kobiet. Wśród osób niepalących tytoniu POChP rozwija się rzadziej, z częstością zbliżoną u obu płci (5,2% u mężczyzn i 6,2% u kobiet). Około 10-20% przypadków POChP jest związanych z zawodowym narażeniem na pyły i gazy drażniące.

[Źródło: POChP w POZ 2024, Medycyna pracy 2021-2025]

Klasyfikacja

Klasyfikacja nasilenia obturacji u chorych na POChP według wytycznych GOLD 2025 obejmuje cztery stopnie (badane po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela):

- lekki (GOLD 1): FEV1 $\geq$ 80% wartości należnej;
- umiarkowany (GOLD 2): FEV1 wynosi 50–79% wartości należnej;
- ciężki (GOLD 3): FEV1 wynosi 30-49% wartości należnej;
- bardzo ciężki (GOLD 4): FEV1 < 30% wartości należnej;

Wytyczne GOLD oddzielają wyniki spirometryczne od częstości i nasilenia objawów, ponieważ parametry wentylacyjne słabo korelują z nasileniem objawów. W zależności od objawów klinicznych, liczby i ryzyka zaostrzeń, pacjenci są klasyfikowani do grup A, B, E. Do oceny objawów stosuje się testy: CAT (oceniający wpływ POChP na zdrowie i samopoczucie pacjenta) i CCQ (kliniczny kwestionariusz oceniający objawy, stan zdrowia i jakość życia pacjentów z POChP), a do oceny duszności czterostopniową skalę mMRC (oceniającą stopień nasilenia duszności u pacjentów z chorobami układu oddechowego, szczególnie POChP, w zależności od intensywności wysiłku).

[Źródło: GOLD 2025]

Rokowanie

Rokowanie w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) zależy od wielu czynników, takich jak stopień zaawansowania choroby, wiek pacjenta, obecność innych schorzeń oraz styl życia, zwłaszcza palenie tytoniu. Ryzyko zgonu chorego rośnie wraz z ilością i ciężkością zaostrzeń. Niekorzystne jest też występowanie schorzeń współistniejących. Średnia długość życia pacjentów z POChP może się różnić, ale odpowiednie leczenie i zmiany stylu życia mogą znacznie poprawić jego jakość i wydłużyć czas przeżycia.

[Źródło: POChP w POZ 2024, Medycyna pracy 2021-2025, GOLD 2025]

3.3 Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono opublikowane dane NFZ za okres: styczeń – grudzień 2024 r. dla produktów leczniczych w grupy 199.4 - wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi⁶ refundowanych u pacjentów z POChP.

Przy interpretacji danych należy mieć na uwadze, że produkty lecznicze Trixeo Aerosphere i Trelegy Ellipta zgodnie z Obwieszczeniem MZ⁷ są refundowane wyłącznie u pacjentów z POChP, zaś produkt leczniczy Trimbow jest refundowany również u pacjentów z astmą. Pełne wskazania refundacyjne Trimbow brzmią:

- 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.

Tabela 5. Refundacja produktów leczniczych w grupie limitowej 199.4 w 2024 r.

Produkt leczniczy	Kwota refundacji [mln PLN]	Udział kwoty refundacji w grupie limitowej [%]	Liczba opakowań	Zmiana liczby opakowań w odniesieniu do analogicznego okresu poprzedniego roku [%]	Liczebność populacji przy założeniu, że pacjent stosuje lek zgodnie z ChPL***
Trixeo Aerosphere,	24,589	17,45	99 779	-*	8 315
Trelegy Ellipta,	17,746	12,59	78 936	83,51	6 578
Trimbow, aerozol inh.	96,648	68,59	334 363	49,42	41 795
Razem	138,984	98,63**	513 078	-	-

* refundacja od lipca 2023 r.
**nie sumuje się do 100%, ponieważ w grupie limitowej 199.4 jest również produkt leczniczy Enerzair Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 114+46+136 µg, refundowany u pacjentów z astmą
*** oszacowania analityków Agencji
Źródło: Raport refundacyjny z dn. 03.03.2025 r. za okres I-XII.2024 r. [raport_2024_12_apteka.xlsx]

Stanowiska ekspertów klinicznych

Prof. Lucyna Mastalerz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc wskazała, iż obecna liczba pacjentów chorujących na POChP wynosi ok. 2 mln rocznie, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku systematycznie wzrasta. Odsetek pacjentów pediatrycznych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w pierwszym roku to 5% i 15 % w roku drugim.

Prof. Tadeusz Zielonka, wiceprzewodniczącego sekcji chorób obturacyjnych płuc Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc wskazał, że „w ostatnich latach rośnie liczba chorych z rozpoznanym POCHP (ok. 2,5 mln chorych) i z danych NFZ wynika, że leczonych jest około 1,4 mln osób”.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁶ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html>; data odczytu: 28.04.2025 r.
⁷ <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.>; data odczytu: 28.04.2025 r.

Tabela 6. Liczebność populacji pacjentów z POChP w Polsce wg ekspertów klinicznych

Populacja	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc*	Dr hab. n. med. Tadeusz Zielonka, prof. WUM Wiceprzewodniczący Sekcji Chorób Obturacyjnych Płuc PTChP**
Obecna liczba chorych	Ok. 2 mln., z tego 15% chorych na POChP wg analizowanego wskazania wymaga terapii trójdawkowej.	Ok. 2,5 mln
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Systematycznie wzrasta szczególnie z powodu zanieczyszczenia powietrza. Wg własnego szacunku o około 3%.	Nie znam takich danych a dane NFZ w tym względzie są niedoszacowane, bo nadal wielu chorych ma nierozpoznaną chorobę i nie stosuje żadnego leczenia.
Odsetek pacjentów pediatrycznych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok: 5% II rok: 15%	I rok: kilkaset osób II rok: kilka tysięcy

Źródło: *szacunki własne ekspertów; **informacje przedstawione przez eksperta pochodzą od Konsultanta Krajowego ds. chorób płuc, z danych NFZ, badań naukowych prowadzonych przez prof. Zielińskiego z IGiChP.

W celu oszacowania liczebności populacji, która mogłaby stosować ocenianą interwencję, prof. T. Zielonka wskazał, że „trudno rozgraniczyć u ilu osób w pierwszym i drugim roku oceniana technologia byłaby stosowana. Na 1,4 mln chorych większość - około 65% nie spełnia definicji umiarkowanego lub ciężkiego POChP. Z pozostałych 35% potrójne leczenie może być stosowane w około 30%, a zatem jedynie około 150 tys. chorych mogłaby być kwalifikowanych do tego leczenia. Na rynku są już trzy potrójne rozwiązania (w tym forma pMDI omawianej technologii). Ograniczy to stosowanie tego leku i szacuję, że w I roku będzie to kilkaset osób, a w II kilka tysięcy”.

3.4 Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>;
- Polskie Towarzystwo Chorób płuc <https://ptchp.org/>;
- Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej <https://ptmr.info.pl/>;
- European Respiratory Society <https://www.ersnet.org/>;
- American Thoracic Society <https://site.thoracic.org/>;
- American College of Chest Physicians <https://www.chestnet.org/>;
- Canadian Thoracic Society <https://cts-sct.ca/>;
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (www.nice.org.uk/guidance);
- New Zealand Guidelines Group (www.health.govt.nz/);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk);
- Tripdatabase <https://www.tripdatabase.com/>;
- Agency for Care and Effectiveness <https://www.ace-hta.gov.sg/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 07-08.04.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych światowych, polskich, europejskich, krajów Ameryki Północnej i Australii. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: przewlekła obturacyjna choroba płuc, POChP, wytyczne / zalecenia / rekomendacje / konsensus / stanowisko; COPD, chronic obstructive pulmonary disease, guideline / management / recommendation / consensus / statement.

Odnaleziono 7 dokumentów dotyczących postępowania terapeutycznego w populacji z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc: wytyczne GOLD 2025, POChP w POZ 2024, GPAK 2025, COPD-X 2024, CTS 2023, ATS 2020 i NICE 2019.

Wytyczne dotyczące diagnozy, zarządzania i prewencji POChP Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD 2025 zalecają farmakoterapię dostosowaną do potrzeb pacjenta, określonych na podstawie aktualnych objawów i oceny ryzyka zaostrzeń.

W przypadku pacjentów, u których wystąpią zaostrzenia pomimo terapii skojarzonej LABA+LAMA wytyczne GOLD 2025 sugerują eskalację do LABA+LAMA+wGKS przy liczbie eozynofiliów we krwi ≥ 100 komórek/ μ l, przy czym lepsza odpowiedź na terapię jest bardziej prawdopodobna przy wyższych poziomach eozynofiliów we krwi. U pacjentów z POChP leczonych skojarzeniem LABA+wGKS (ale bez cech astmy), u których wystąpią kolejne zaostrzenia należy eskalować leczenie do LABA+LAMA+wGKS przy liczbie eozynofiliów we krwi ≥ 100 komórek/ μ l. Natomiast przy nasileniu objawów POChP podczas terapii LABA+wGKS należy zmienić terapię na LABA+LAMA lub LABA+LAMA+wGKS w zależności od wcześniejszej odpowiedzi na farmakoterapię glikokortykosteroidami. Wytyczne GOLD 2025 podkreślają, że właściwe użycie inhalatora ma kluczowe znaczenie dla optymalizacji stosunku korzyści do ryzyka terapii wziewnej. Dobór inhalatora powinien zależeć od dostępności, kosztu, wiedzy preskryptora, a przede wszystkim indywidualnych umiejętności i preferencji pacjenta. W przypadku konieczności stosowania kilku substancji wziewnie, wytyczne stwierdzają, że liczba różnych inhalatorów używanych przez pacjenta powinna być minimalizowana, a stosowanie pojedynczego inhalatora może poprawić status zdrowotny pacjenta w porównaniu z terapią kilkoma inhalatorami. Wytyczne precyzują, że inhalator DPI jest właściwym wyborem wyłącznie w przypadku, gdy pacjent jest w stanie zrobić silny i głęboki wdech (ang. forceful and deep inhalation). Inhalatory pMDI i SMI wymagają koordynacji ze strony pacjenta i umiejętności wykonania powolnego i głębokiego wdechu.

Polskie wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie chorób płuc oraz konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej dotyczące diagnostyki i leczenia POChP w POZ 2024 opisują, że w przypadku wystąpienia zaostrzeń podczas stosowania terapii LABA+LAMA należy wdrożyć terapię LAMA+LABA+wGKS u pacjentów, u których poziom eozynofiliów wynosi $\geq 100/\mu$ l. Wystąpienie duszności u pacjentów podczas terapii LABA+LAMA powinno być leczone nefarmakologicznie lub przez zmianę rodzaju inhalatora, leku albo stosowania leków w osobnych inhalatorach. Pacjenci stosujący LABA+wGKS zarówno w przypadku duszności jak i zaostrzeń powinni zastosować LAMA+LABA+wGKS, za wyjątkiem sytuacji braku wskazań lub braku odpowiedzi na terapię wGKS lub zapalenia płuc. W takim przypadku wskazana jest terapia LAMA+LABA.

Kanadyjskie wytyczne Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej CTS 2023 dotyczące farmakoterapii stabilnej POChP zalecają: u pacjentów z niskim ryzykiem zaostrzeń, z umiarkowanym lub dużym nasileniem objawów i/lub pogorszeniem stanu zdrowia i upośledzoną czynnością płuc pomimo podwójnej terapii LAMA+LABA lub terapii skojarzonej wGKS+LABA – przejście na potrójną terapię skojarzoną LAMA+LABA+wGKS. W celu redukcji śmiertelności wytyczne zalecają, aby pacjenci z wysokim ryzykiem zaostrzeń, z umiarkowanym lub wysokim obciążeniem objawami i/lub pogorszeniem stanu zdrowia stosowali terapię trójskładnikową zamiast dwuskładnikowych (LABA+LAMA, wGKS+LABA). Wytyczne kanadyjskiego Komitetu Doradczego ds. Wytycznych i Protokołów przy Komisji Usług Medycznych GPAK 2025 również zalecają przy umiarkowanej i ciężkiej POChP eskalację terapii z LABA+LAMA do LAMA+LABA+wGKS. Dodatkowo wytyczne te kładą nacisk na kwestie ekologiczne stosowania pMDI.

Australijsko-nowozelandzkie wytyczne COPD Guidelines Committee i Lung Foundation COPD-X 2024 określają, że potrójna terapia powinna być ograniczona do pacjentów z zaostrzeniami i bardziej nasilonymi objawami POChP, które nie są wystarczająco zniesione za pomocą podwójnej terapii oraz do pacjentów z fenotypami POChP, którzy najprawdopodobniej zareagują na potrójną terapię.

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

Brytyjskie wytyczne NICE 2019 r. zalecają zmianę leczenia LABA+wGKS na LAMA+LABA+wGKS wśród pacjentów, u których pomimo stosowanego leczenia, codzienne objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia,

wystąpiło ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji) lub wystąpiły dwa umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku. W przypadku pacjentów, którzy leczeni są LAMA+LABA należy rozważyć LAMA+LABA+wGKS, jeżeli wystąpiło ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji) lub dwa umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku. Natomiast, jeżeli u pacjentów przyjmujących LAMA+LABA objawy dnia codziennego niekorzystnie wpływają na jakość życia należy rozważyć LAMA+LABA+wGKS trwające wyłącznie 3 miesiące. Po okresie 3 miesięcy w przypadku odnotowanej poprawy należy kontynuować leczenie LAMA+LABA+wGKS, a w przypadku braku poprawy powrócić do stosowania LAMA + LABA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wytyczne kliniczne dotyczące farmakoterapii ciężkiej i umiarkowanej postaci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GOLD 2025 (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> nie podano <u>Źródło finansowania:</u> nie podano	Wytyczne Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease dotyczące farmakoterapii POChP u pacjentów, u których nie uzyskuje się poprawy podczas jednoczesnego stosowania wGKS+LABA lub LABA+LABA: Podstawowy schemat farmakoterapii POChP: ≥ 2 średnie zaostrzenia lub ≥1 prowadzące do hospitalizacji GRUPA E LABA + LABA* rozważ LABA + LABA+ wGKS* jeśli eos ≥ 300 0 lub 1 średnie zaostrzenie (nie prowadzące do hospitalizacji) GRUPA A BRONCHODYLATOR GRUPA B LABA + LABA* mMRC 0-1, CAT < 10 mMRC ≥2, CAT ≥ 10
	<i>*terapia w 1 inhalatorze może być bardziej wygodna i efektywna niż w kilku inhalatorach</i> - Potrójna terapia LABA+LABA+wGKS poprawia funkcję płuc, objawy i status zdrowotny, redukuje zaostrzenia w porównaniu z LABA+wGKS, LABA+LABA lub monoterapią LABA (kategoria A); - Terapia dwuskładnikowa wGKS+LABA nie jest zalecana; jeżeli konieczne jest wdrożenie wGKS należy wdrożyć terapię trójskładnikową LABA+LABA+wGKS; - W grupie pacjentów stosujących LABA+LABA, u których występują zaostrzenia choroby, a poziom eos ≥ 100 zaleca się wprowadzenie terapii trójskładnikowej LABA+LABA+wGKS; - Niezależnie od stosowanej terapii podtrzymującej, w grupie pacjentów, u których zanotowano ≥ 2 średnie zaostrzenia lub ≥ 1 zaostrzenie prowadzące do hospitalizacji w ciągu roku oraz w przypadku, gdy eos ≥ 300 zaleca się wprowadzenie terapii trójskładnikowej LABA+LABA+wGKS; - W przypadku pacjentów z eos ≥ 300 terapia LABA+LABA+wGKS może być rozważana jako początkowa/pierwotna terapia; - W grupie pacjentów leczonych LABA+LABA+wGKS w przypadku eos ≥ 300 deeskalacja terapii trójskładnikowej (zaprzestanie stosowania wGKS, przejście do LABA+LABA) może być związana z rozwojem zaostrzeń choroby; wGKS nie powinien być odstawiany, chyba że pacjent doświadcza znaczących działań niepożądanych albo nawracającego zapalenia płuc; - Terapia pojedynczym inhalatorem może być bardziej wygodna i efektywna, niż przy użyciu kilku inhalatorów, pojedynczy inhalator poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych; - Inhalator powinien być dobierany indywidualnie do pacjenta, uwzględniając dostępność i koszt, wiedzę preskryptora, a co najważniejsze, preferencje i umiejętności/możliwości (ang. ability) pacjenta; - Inhalatory pMDI i SMI wymagają powolnego i głębokiego wdechu, podczas gdy DPI wymagają silnego wdechu; każdy DPI ma indywidualny opór, który pacjent musi pokonać, żeby dezagregować proszek w odpowiedniej wielkości cząstki. W przypadku wątpliwości co do prawidłowego użycia DPI lekarz powinien sprawdzić wdechowy przepływ powietrza lub zmienić DPI na MDI (± komora) lub SMI, w zależności od dostępności leku i charakterystyki pacjenta. Nieoptymalny szczytowy przepływ wdechowy i błędy w technice inhalacyjnej są związane ze zwiększonym wykorzystaniem systemu opieki zdrowotnej i kosztami u pacjentów stosujących DPI.

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																					
	<i>Sila rekomendacji i jakości dowodów: kategoria A: randomizowane badania kontrolowane (RCT), bogaty zbiór wysokiej jakości dowodów bez istotnych ograniczeń lub błędów; kategoria B: randomizowane badania kontrolowane (RCT) z istotnymi ograniczeniami, ograniczona ilość dowodów; kategoria C: nierandomizowane badania, badania obserwacyjne; kategoria D: stanowisko panelu eksperckiego.</i>																																					
POChP w POZ 2024 (Polska) <i>Konflikt interesów:</i> nie podano <i>Źródło finansowania:</i> nie podano	Wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie chorób płuc oraz konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej dotyczące diagnostyki i leczenia POCHP w POZ: - Schemat inicjacji leczenia na podstawie grup ABE: <table><tr><th>Grupa chorych</th><th>Nasilenie objawów i wystąpienie zaostrzeń</th><th>Leczenie</th></tr><tr><td>A</td><td>mMRC<2, CAT<10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji</td><td>lek rozkurczający oskrzela, np. formoterol</td></tr><tr><td>B</td><td>mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji</td><td>LABA+LAMA</td></tr><tr><td rowspan="2">E</td><td rowspan="2">≥ 2 zaostrzenia umiarkowane, ≥ 1 hospitalizacja</td><td>LAAB+LAMA</td></tr><tr><td>Rozważ LABA+LAMA+wGKS jeśli EOS ≥300μl</td></tr></table> - Modyfikacja leczenia POChP: <table><tr><th rowspan="2">Dotychczasowe leczenie</th><th colspan="2">Zalecana modyfikacja leczenia</th></tr><tr><th>Wystąpienie duszności mimo leczenia</th><th>Wystąpienie zaostrzeń mimo leczenia</th></tr><tr><td rowspan="2">LAMA lub LABA</td><td rowspan="2">LAMA+LABA</td><td>LABA+LAMA</td></tr><tr><td>EOS≥33μl → LABA+LABA+wGKS</td></tr><tr><td rowspan="2">LABA+LABA</td><td rowspan="2">rozważ zmianę rodzaju inhalatora lub leku poszukuj innych przyczyn duszności wdroż lub intensyfikuj działania niefarmakologiczne rozważ powrót do stosowania inhalatorów z jednym lekiem (dwa oddzielne inhalatory)</td><td>EOS ≥100/μl → LABA+LABA+wGKS</td></tr><tr><td>EOS<100/μ→roflumilast (przy FEV₁<50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)</td></tr><tr><td rowspan="2">LABA+wGKS</td><td colspan="2">LAMA+LABA+wGKS</td></tr><tr><td colspan="2">W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA+LABA</td></tr><tr><td rowspan="2">LABA+LABA+wGKS</td><td rowspan="2">poszukuj innych przyczyn duszności w przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA</td><td>Roflumilast (przy FEV₁<50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)</td></tr><tr><td>W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA</td></tr></table>			Grupa chorych	Nasilenie objawów i wystąpienie zaostrzeń	Leczenie	A	mMRC<2, CAT<10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji	lek rozkurczający oskrzela, np. formoterol	B	mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji	LABA+LAMA	E	≥ 2 zaostrzenia umiarkowane, ≥ 1 hospitalizacja	LAAB+LAMA	Rozważ LABA+LAMA+wGKS jeśli EOS ≥300μl	Dotychczasowe leczenie	Zalecana modyfikacja leczenia		Wystąpienie duszności mimo leczenia	Wystąpienie zaostrzeń mimo leczenia	LAMA lub LABA	LAMA+LABA	LABA+LAMA	EOS≥33μl → LABA+LABA+wGKS	LABA+LABA	rozważ zmianę rodzaju inhalatora lub leku poszukuj innych przyczyn duszności wdroż lub intensyfikuj działania niefarmakologiczne rozważ powrót do stosowania inhalatorów z jednym lekiem (dwa oddzielne inhalatory)	EOS ≥100/μl → LABA+LABA+wGKS	EOS<100/μ→roflumilast (przy FEV ₁ <50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)	LABA+wGKS	LAMA+LABA+wGKS		W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA+LABA		LABA+LABA+wGKS	poszukuj innych przyczyn duszności w przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA	Roflumilast (przy FEV ₁ <50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)	W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA
	Grupa chorych	Nasilenie objawów i wystąpienie zaostrzeń	Leczenie																																			
	A	mMRC<2, CAT<10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji	lek rozkurczający oskrzela, np. formoterol																																			
	B	mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10, ≤1 zaostrzenie umiarkowane, bez hospitalizacji	LABA+LAMA																																			
	E	≥ 2 zaostrzenia umiarkowane, ≥ 1 hospitalizacja	LAAB+LAMA																																			
			Rozważ LABA+LAMA+wGKS jeśli EOS ≥300μl																																			
	Dotychczasowe leczenie	Zalecana modyfikacja leczenia																																				
		Wystąpienie duszności mimo leczenia	Wystąpienie zaostrzeń mimo leczenia																																			
	LAMA lub LABA	LAMA+LABA	LABA+LAMA																																			
			EOS≥33μl → LABA+LABA+wGKS																																			
	LABA+LABA	rozważ zmianę rodzaju inhalatora lub leku poszukuj innych przyczyn duszności wdroż lub intensyfikuj działania niefarmakologiczne rozważ powrót do stosowania inhalatorów z jednym lekiem (dwa oddzielne inhalatory)	EOS ≥100/μl → LABA+LABA+wGKS																																			
			EOS<100/μ→roflumilast (przy FEV ₁ <50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)																																			
LABA+wGKS	LAMA+LABA+wGKS																																					
	W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA+LABA																																					
LABA+LABA+wGKS	poszukuj innych przyczyn duszności w przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA	Roflumilast (przy FEV ₁ <50% i przewlekłym kaszlu z odkrztuszaniem) lub azytromycyna (byli palacze)																																				
		W przypadku zapalenia płuc, braku wskazań do wGKS, braku odpowiedzi na leczenie wGKS → LABA + LABA																																				
skala mMRC - służy tylko do oceny duszności (wynik ≥2 wskazuje na duże nasilenie)																																						
test CAT- wynik ≥10 wskazuje na znaczne nasilenie objawów																																						
Brak informacji o sile wytycznych.																																						

CTS 2023

(Kanada)

Konflikt interesów:

Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów.

Źródło finansowania:

Autorzy poinformowali, że praca przy wytycznych nie była finansowana.

Wytyczne Kanadyjskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej dotyczące farmakoterapii u pacjentów ze stabilną POChP

Pacjenci, u których nie uzyskuje się poprawy podczas jednoczesnego stosowania wGKS+LABA lub LABA+LABA:

Rekomendacje dla zmniejszenia ryzyka zaostrzeń:

- U osób ze stabilną POChP, z niskim ryzykiem zaostrzeń, z umiarkowanym lub dużym nasileniem objawów i/lub pogorszeniem stanu zdrowia (CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2) i upośledzoną czynnością płuc (FEV1 < 80% wartości predykcyjnej) pomimo podwójnej terapii LABA+LABA lub terapii skojarzonej wGKS+LABA zaleca się przejście na potrójną terapię skojarzoną LABA+LABA+wGKS. (*silne, średnia pewność*)
- U osób ze stabilną POChP, z niskim ryzykiem zaostrzeń, z umiarkowanym do wysokiego obciążeniem objawami i/lub pogorszeniem stanu zdrowia (CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2) oraz upośledzoną czynnością płuc (FEV1 < 80% wartości predykcyjnej) pomimo potrójnej terapii skojarzonej LABA+LABA+wGKS, sugerowane jest nie przechodzić na podwójną terapię LABA+LABA. (*słabe, niska do średniej pewność*)
- U osób ze stabilną POChP, z wysokim ryzykiem zaostrzeń, z umiarkowanym lub dużym nasileniem objawów i/lub pogorszeniem stanu zdrowia (CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2) i upośledzoną czynnością płuc (FEV1 < 80% wartości przewidywanej), zaleca się stosowanie potrójnej terapii skojarzonej LABA+LABA+wGKS. (*silne, średnia pewność*)
- U osób ze stabilną POChP, z wysokim ryzykiem zaostrzeń, z umiarkowanym lub dużym nasileniem objawów i/lub pogorszeniem stanu zdrowia (CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2) i upośledzoną czynnością płuc (FEV1 < 80% wartości przewidywanej), nie zaleca się przejścia z potrójnej terapii skojarzonej LABA+LABA+wGKS na podwójną terapię LABA+LABA. Odstawienie wGKS może obniżyć stan zdrowia i czynność płuc, może być również związane ze zwiększonym ryzykiem umiarkowanego do ciężkiego zaostrzenia, zwłaszcza u pacjentów z eos ≥ 300 . (*słabe, średnia pewność*)

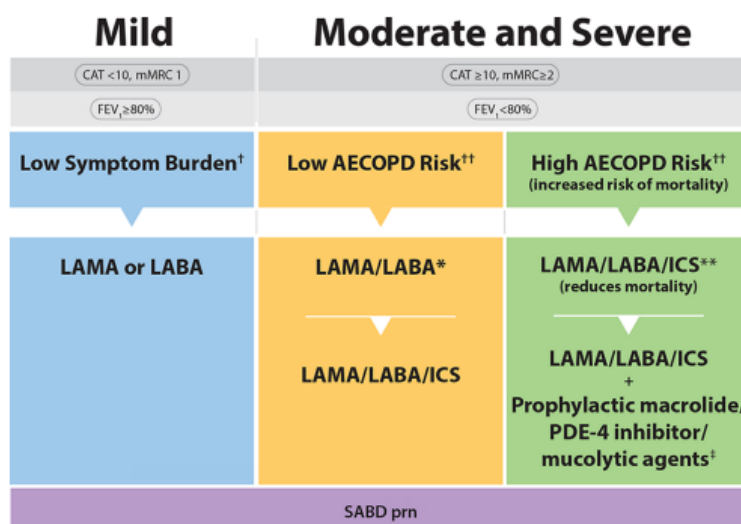
Rekomendacje dla zmniejszenia śmiertelności:

- U osób ze stabilną POChP, z wysokim ryzykiem zaostrzeń, z umiarkowanym lub wysokim obciążeniem objawami i/lub pogorszeniem stanu zdrowia (CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2) oraz upośledzoną czynnością płuc (FEV1 < 80% wartości predykcyjnej), zaleca się stosowanie potrójnej terapii skojarzonej LABA+LABA+wGKS w porównaniu z podwójną terapią LABA+LABA. (*silne, średnia pewność*)
- U osób ze stabilną POChP, z wysokim ryzykiem zaostrzeń, z umiarkowanym lub wysokim obciążeniem objawami i/lub pogorszeniem stanu zdrowia (CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2) i upośledzoną czynnością płuc (FEV1 < 80% wartości predykcyjnej) zalecamy stosowanie potrójnej terapii skojarzonej LABA+LABA+wGKS zamiast terapii skojarzonej wGKS+LABA. (*słabe, średnia pewność*)

Niskie ryzyko zaostrzeń: ≤ 1 średnie zaostrzenie w ciągu roku (wymagające antybiotyków i/lub kortykosteroidów, ale niewymagające hospitalizacji).

Wysokie ryzyko zaostrzeń: ≥ 2 średnie zaostrzenia lub ≥ 1 ciężkie (wymagające hospitalizacji) zaostrzenia w ciągu roku.

Na poniższym schemacie przedstawiono schemat postępowania opisany w wytycznych [skrót AECOPD Risk oznacza ryzyko ostrych zaostrzeń POChP].



Siła (*silne/słabe*) zalecenia oparta na jakości dowodów wg skali GRADE i syntezy oceny klinicznej.

Pewność zaleceń:

Wysoka: Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły zaufanie do oszacowania efektu.

Umiarkowana: Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na zaufanie do oszacowania efektu i mogą zmienić oszacowanie.

Niska: Jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na pewność co do szacowanego efektu i prawdopodobnie zmienią szacunki.

Bardzo niska: Każde oszacowanie efektu jest bardzo niepewne.

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GPAK 2025 (Kanada) <i>Konflikt interesów:</i> nie podano <i>Źródło finansowania:</i> nie podano	Wytyczne Komitetu Doradczego ds. Wytycznych i Protokołów przy Komisji Usług Medycznych dotyczące farmakoterapii umiarkowanej i ciężkiej POChP: umiarkowane/ciężkie POChP CAT>10, mMRC>2, FEV₁<80%, 1 epizod AECOPD w minionym roku ↓ SABD dor. i LAMA+LABA ↓ LAMA+LABA+wGKS ↓ skierowanie na badania czynnościowe układu oddechowego umiarkowane/ciężkie POChP CAT>10, mMRC>2, FEV₁<80%; 2 lub więcej epizodów AECOPD w minionym roku ↓ SABD dor. i LAMA+LABA+wGKS ↓ LAMA+LABA+wGKS i terapię doustną ↓ skierowanie na badania czynnościowe układu oddechowego • Zawsze należy indywidualizować terapię. W przypadku pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści z lepszego przestrzegania zaleceń i zmniejszenia liczby błędów w technice inhalacji, warto rozważyć zastosowanie pojedynczego inhalatora zawierającego wiele leków zamiast używania wielu inhalatorów z jednym lekiem w każdym. • DPI opierają się na sile generowanej przez pacjenta w celu wdychania leku, a nie na propelencie, co czyni je bardziej przyjazną dla środowiska opcją. DPI nie są zalecane dla pacjentów z bardzo słabą pojemnością wdechową, takich jak osoby ze schyłkową POChP lub osłabieniem nerwowo-mięśniowym. • Należy rozważyć zastosowanie leków o mniejszym wpływie na środowisko. Inhalatory ciśnieniowe (MDI) zawierające hydrofluoroalkan (HFA) przyczyniają się nieproporcjonalnie do zmian klimatycznych, co z kolei może mieć wpływ na POChP. Zamiana na alternatywę o niższej zawartości HFA, jeśli jest możliwa, może znacząco wpłynąć na negatywny cykl klimatyczno-inhalacyjny. <i>Brak informacji o sile wytycznych.</i>
COPD-X 2024 (Australia, Nowa Zelandia) <i>Konflikt interesów:</i> nie podano <i>Źródło finansowania:</i> nie podano	Wytyczne COPD Guidelines Committee, Lung Foundation Australia i Thoracic Society of Australia and New Zealand dotyczące terapii trójskładnikowej w POChP: • Należy regularnie sprawdzać przestrzeganie zaleceń i technikę inhalacji. (I, silne) • U pacjentów z ciężką postacią POChP i częstymi zaostrzeniami terapia wGKS+LABA+LAMA może być korzystniejsza niż podwójne terapie wGKS+LABA lub LAMA+LABA. • Potrójna terapia skutkuje niższym odsetkiem umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP oraz lepszą czynnością płuc i wyższym HRQoL niż terapie podwójne. • Potrójna terapia może zwiększać ryzyko zapalenia płuc w porównaniu z podwójną terapią lekami rozszerzającymi oskrzela. Dlatego potrójna terapia powinna być ograniczona do pacjentów z zaostrzeniami i bardziej nasilonymi objawami POChP, które nie są wystarczająco zniesione za pomocą podwójnej terapii oraz do pacjentów z fenotypami POChP, którzy najprawdopodobniej zareagują na potrójną terapię. • U pacjentów z POChP już przyjmujących kombinację wGKS/LABA, terapia może być ulepszona bez nasilenia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, gdy do kombinacji zostanie dodany LAMA. Potrójna terapia dostarczana w jednym inhalatorze jest wygodna dla pacjentów i może poprawić przestrzeganie zaleceń, ale jest nie jest gorsza od stosowania wielu inhalatorów pod względem skuteczności klinicznej. <i>Siła rekomendacji i jakości dowodów:</i> I Przegląd systematyczny badań poziomu II; II Randomizowane badanie z grupą kontrolną; III-1 Pseudorandomizowane badanie z grupą kontrolną (tj. alternatywny przydział lub inna metoda); III-2 Badanie porównawcze z grupą kontrolną (nierandomizowane, badanie eksperymentalne, badanie kohortowe, badanie kliniczno-kontrolne, przerwana seria czasowa z grupą kontrolną); III-3 Badanie porównawcze bez równoległych grup kontrolnych; IV Serie przypadków z wynikami post-testu lub pre-testu/post-testu.

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ATS 2020 (USA) <i>Konflikt interesów:</i> Autorzy deklarują potencjalny konflikt interesów. <i>Źródło finansowania:</i> nie podano	Wytyczne American Thoracic Society dotyczące leczenia POChP niereagującego na terapię dwuskładnikową: • U pacjentów z POChP, którzy skarżą się na duszność lub nietolerancję wysiłku, pomimo podwójnej terapii LABA+LAMA, sugeruje się stosowanie potrójnej terapii wGKS+LABA+LAMA – u pacjentów z historią jednego lub więcej zaostrzeń (w ostatnim roku) wymagających antybiotyków lub doustnych steroidów lub hospitalizacji (<i>zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność dowodów</i>). • U pacjentów z POChP, którzy otrzymują potrójną terapię (wGKS+LABA+LAMA), sugeruje się, że wGKS można odstawić, jeśli pacjent nie miał zaostrzeń w ciągu ostatniego roku (<i>zalecenie warunkowe, umiarkowana pewność dowodów</i>). <i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i> <i>silna rekomendacja – przy użyciu sformułowania „zaleca się”, rekomendacja warunkowa – przy użyciu sformułowania „sugeruje się”.</i>
NICE 2019 (Wielka Brytania) <i>Konflikt interesów:</i> nie podano <i>Źródło finansowania:</i> NICE	Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence dotyczące pacjentów ze stabilną POChP <u>Wziewna terapia skojarzona</u> Wziewna terapia skojarzona odnosi się do kombinacji długo działających antagonistów muskarynowych (LAMA), długo działających beta2-agonistów (LABA) i wziewnych kortykosteroidów (wGKS). Pacjentom z POChP, którzy przyjmują LABA + wGKS należy zaproponować LAMA + LABA + wGKS, jeżeli: • Ich codzienne objawy nadal niekorzystnie wpływają na jakość życia lub • Wystąpiło ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji), lub • Mają dwa umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku. U pacjentów z POChP przyjmujących LAMA + LABA należy rozważyć LAMA + LABA + wGKS, jeżeli: • Wystąpiło ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji), lub • Mają dwa umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku. U pacjentów z POChP przyjmujących LAMA + LABA, u których objawy dnia codziennego niekorzystnie wpływają na jakość życia należy: • Rozważyć stosownie LAMA+LABA+wGKS, trwające wyłącznie 3 miesiące, • Po 3 miesiącach przeprowadzić przegląd kliniczny w celu ustalenia, czy LAMA+LABA+wGKS poprawiło objawy: ○ jeśli objawy nie uległy poprawie, należy odstawić leczenie LAMA+LABA+wGKS i powrócić do LAMA+LABA, ○ jeśli objawy uległy poprawie należy kontynuować leczenie LAMA+LABA+wGKS. Należy dokumentować powód kontynuacji stosowania wGKS w dokumentacji klinicznej i dokonywać przeglądu co najmniej raz w roku. Należy oprzeć wybór leków i inhalatorów w zależności: • Jak bardzo poprawiają one objawy, • Od preferencji pacjenta i jego zdolności do używania inhalatorów, • Od potencjału leków w zakresie redukcji zaostrzeń, • Od ich skutków ubocznych, • Od ich kosztów. Należy zminimalizować liczbę inhalatorów i liczbę różnych typów inhalatorów używanych przez każdego pacjenta w jak największym stopniu. Przepisując leki długo działające, należy upewnić się, że pacjenci otrzymują inhalatory, dla których zostali przeszkoleni w zakresie ich używania (np. poprzez określenie marki i typu inhalatora na recepcie). <i>Siła rekomendacji i jakości dowodów: nie przedstawiono</i>

Skróty: AECOPD – ciężkie zaostrzenia POChP (ang. *acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*), CAT - test oceny POChP (ang. *the COPD Assessment Test*), DPI - inhalator suchego proszku (ang. *dry powder inhaler*, eos – poziom eozynofilów we krwi (kom/ μ L); dor. – doraźnie, HRQoL - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*), LABA – długo działający agonista receptorów β_2 (ang. *Long Acting β_2 -Agonists*); LAMA-długo działający antagonista receptorów muskarynowych (ang. *Long Acting Muscarinic Antagonists*); mMRC - zmodyfikowana skala duszności Medical Research Council, pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurised metered dose inhaler*), SABD – krótkodziałający lek rozszerzający oskrzela (ang. *short-acting inhaled bronchodilator*), POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, wGKS – wziewne glikokortykosteroidy;

3.4.2 Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania AWA otrzymano dwie opinie eksperckie autorstwa prof. Lucyny Mastalerz – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc i prof. Tadeusza Zielonki - wiceprzewodniczącego Sekcji Chorób Obturacyjnych Płuc Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie

zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Mastalerz wskazała, iż na terapii najbardziej skorzystają „chorzy, którzy nie mieli zaostrzeń POChP i mają niską eozynofilię krwi obwodowej, a utrzymują się u nich nasilone objawy kliniczne”, a także wyraziła opinię, że „terapia ta powinna być refundowana u chorych na POChP”.

Prof. Zielonka wskazuje, że „ze względu na większą prostotę stosowania leków proszkowych pozwalającą na bardziej efektywne leczenie przy zastosowaniu tej formy leczenia w stosunku do leków aerozolowych zdecydowana większość pacjentów mających wskazania do tego leczenia odpowiednio poinstruowanych skorzysta z tej technologii i trudno wskazać subpopulację, w których to będzie szczególnie silnie wyrażone.” Jednocześnie ekspert podkreśla, że „jest spora grupa chorych w podeszłym wieku z zaburzeniami mentalnymi i ruchowymi ograniczającymi świadome i sprawne użycie leku, a także chorzy nieprzytomni i psychicznie chorzy nie skorzystają z tej formy leczenia i muszą pozostać przy stosowaniu leków podawanych w pMDI lub nebulizacji.”

Szczegółowe odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Stanowisko ekspertów klinicznych w zakresie ocenianej interwencji

Zakres pytań	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Dr hab. n. med. Tadeusz M. Zielonka Wiceprzewodniczący Sekcji Chorób Obturacyjnych Płuc Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, WUM
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Nie wskazano konkretnych technologii. • Pacjenci z POChP umiarkowana i ciężką: ok. 30-35% pacjentów stosuje obecnie aktualne technologie medyczne, a w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii odsetek ten będzie stanowił 40-45%. • Pacjenci z 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: odpowiednio 15% i 5%.	Nie wskazano
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Aktualne wytyczne GOLD wskazują na korzyści z leczenia trójskładnikowego u chorych na POChP, którzy nie mieli typowych zaostrzeń, a choroba jest niekontrolowana, występują istotne objawy kliniczne. Istnieją dowody naukowe, że włączenie leczenia trójskładnikowego pozwala poprawić jakość życia tych pacjentów. Moja opinia na ten temat jest pozytywna i uważam, że terapia ta powinna być refundowana u chorych na POChP.	Aktualnie stosowane aerozolowe formy leczenia są odpowiedzialne za znaczący ślad węglowy odpowiedzialny za zamiany klimatyczne. Stosowanie dwóch lub trzech leków osobno zamiast jednego zwiększa ślad węglowy, podraża koszt leczenia i powoduje częste niestosowanie się zaleceń pogarszając tym samym efekty leczenia. Z tych względów promowanie leków łączonych w postaci proszków jest ze wszech miar korzystnym i opłacalnym rozwiązaniem.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Refundacja Trimbow w tych przypadkach, wskazaniach.	Nowe proszkowe leki nie tylko ograniczyły tworzenie dziury ozonowej, ale okazały się znacznie bardziej skutecznym sposobem leczenia niż leki podawane w formie aerozolu. Konieczne są konsekwentne działania edukacyjne i finansowe w postaci refundacji promujące zarówno skuteczne leczenie chorych jak i ograniczające negatywny wpływ na środowisko stosowanych leków. Jest to w ramach polskich zobowiązań wynikających z podpisania Poprawki z Kigali i Dyrektywy Unijnej dotyczącej emisji gazów o wysokim śladzie węglowym, które są w lekach pMDI.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak refundacji, wysoki koszt dla chorych. W mojej opinii refundację należy rozszerzyć zgodnie z wytycznymi GOLD 2025.	W omawianej technologii zarówno stosowane leki jak i urządzenie do ich podawania są dobrze znane i wypróbowane, a ich korzystne i niepożądane działania są dobrze zdefiniowane i nie będą stanowić zaskoczenia i ograniczenia. Pewne problemy może w okresach upałów powodować wymóg przechowywania urządzenia w temp. poniżej 25°C, na co trzeba zwrócić uwagę użytkownikom – zarówno lekarze jak i producent leku. Stosowanie leku dwa razy dziennie może powodować zamierzone lub niezamierzone wypadnię niektórych porcji leków.

Zakres pytań	Prof. dr hab. n. med. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Dr hab. n. med. Tadeusz M. Zielonka Wiceprzewodniczący Sekcji Chorób Obturacyjnych Płuc Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, WUM
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie widzę żadnych, pod warunkiem, że lekarze rodzinni posiadają odpowiednią wiedzę na ten temat. Specjaliści na pewno są tego świadomi.</i>	<i>Możliwość nadużyć i niewłaściwego zastosowania ocenianej technologii nie różni się od standardowych zagrożeń obserwowanych w Polsce przy innych lekach i technologiach, a związanych przede wszystkim z korupcyjną promocją leków wśród lekarzy i opinio-liderów. Obserwowane w innych krajach nadmiernie częste stosowanie potrójnych leków niezgodnie z zaleceniami należy ograniczyć odpowiednią edukacją i nadzorem merytorycznym.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy, którzy nie mieli zaostrzeń POChP i mają niską eozynofilię krwi obwodowej, a utrzymują się u nich nasilone objawy kliniczne.</i>	<i>Ze względu na większą prostotę stosowania leków proszkowych pozwalającą na bardziej efektywne leczenie przy zastosowaniu tej formy leczenia w stosunku do leków aerozolowych zdecydowana większość pacjentów mających wskazania do tego leczenia odpowiednio poinstruowanych skorzysta z tej technologii i trudno wskazać subpopulacje, w których to będzie szczególnie silnie wyrażone.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy z lekkim POChP bez objawów klinicznych lub ze słabo nasilonymi objawami.</i>	<i>Jest spora grupa chorych w podeszłym wieku z zaburzeniami mentalnymi i ruchowymi ograniczającymi świadome i sprawne użycie leku, a także chorzy nieprzytomni i psychicznie chorzy nie skorzystają z tej formy leczenia i muszą pozostać przy stosowaniu leków podawanych w pMDI lub nebulizacji.</i>
Ilu pacjentów stosujących Trimbow w postaci pMDI w ocenianym wskazaniu zmieni lek na Trimbow w postaci dysku Nexthaler?	-	<i>Nie spodziewam się częstego przepisywania przez polskich lekarzy nowej formy leczenia, co niestety wynika z braków edukacji kadry medycznej, jak również ze względu na przyzwyczajenia pacjentów do określonych form podawania leków, gdyż nie lubią oni zmiany formy leczenia z aerozolowej na proszkową (i odwrotnie). Równocześnie kary umowne stosowane przez NFZ w przypadku leków refundowanych skutecznie ogranicza ich stosowanie na rzecz starych tanich i nieskutecznych leków, za których ordynowanie nie ponosi się odpowiedzialności finansowej. Będzie to zatem marginalne zjawisko i dopiero po latach w miarę zmian na rynku edukacyjnym i poprawie nadzoru merytorycznego dyscyplinującego lekarzy w ordynowaniu leków zgodnie z aktualnymi zaleceniami może to być częstsze i odpowiadające realnym potrzebom stosowanie omawianej technologii.</i>

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 na 1 kwietnia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 23/2025), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu przewlekła obturacyjna choroba płuc, refundowane są następujące substancje czynne z grup LABA, LAMA, wGKS w inhalatorach do podawania wziewnego:

LABA:

- z grupy limitowej 198.0, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*: formoterol, salmeterol (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli);

LABA+wGKS (inhalator złożony):

- z grupy limitowej 199.1, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach*: budezonid + formoterol, flutykazon + salmeterol (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli);
- z grupy limitowej 199.2, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach*: beklometazon + formoterol, budezonid + formoterol, flutykazon + salmeterol (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli);

- z grupy limitowej 199.3, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach*: budezonid + formoterol, flutykazon + salmeterol (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli);

LABA+LAMA+wGKS (inhalator złożony):

- z grupy limitowej 199.4, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi*: beclometason + formoterol + glikopirionium, flutykazon + umeklidynium + wilanterol (zakres wskazań: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką 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); szczegóły w załączniku nr 6;

wGKS:

- z grupy limitowej 200.1, *Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole*: budezonid, cyklozonid, flutykazon (zakres wskazań: astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli);

LAMA:

- z grupy limitowej 201.2, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*: glikopirionium, tiotropium (zakres wskazania: POChP – leczenie podtrzymujące), tiotropium (zakres wskazań: ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁ <50% oraz ujemną próbą rozkurczową)

LABA+LABA (inhalator złożony):

- z grupy limitowej 201.3, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu*: indakaterol + glikopirionium, olodaterol + tiotropium, umeklidynium + wilanterol (zakres wskazania: POChP – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia).

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
Trimbow, 87/5/9 µg, aerozol inhalacyjny	Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Trimbow [DPI] może być stosowany w leczeniu podtrzymującym 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. W związku z tym, że preparat Trimbow® pMDI 87/5/9 µg jest refundowany w tym wskazaniu, ale w postaci aerozolu inhalacyjnego (pMDI) [Obwieszczenie MZ], przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Trimbow [DPI] w postaci proszku będzie leczenie polegające na stosowaniu preparatu Trimbow® 87/5/9 µg w postaci aerozolu inhalacyjnego. Ponadto, w uzupełnieniu analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje, iż 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 glikopirionium podawane w oddzielnych inhalatorach. W przypadku niezidentyfikowania badań z tak zdefiniowanym komparatorem zdecydowano się uwzględnić inne schematy trójkowe (LABA+LAMA+ICS)”. Analitycy AOTMiT w 2018 roku uznali wybór komparatora dla leku Trimbow pMDI za zasadny. (...) Zwracamy uwagę, że rejestracja wnioskowanego produktu opiera się na badaniach równoważności w stosunku do refundowanego w ramach grupy limitowej 199.4 preparatu Trimbow pMDI. (...) 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.	Wybór niepełny (uzasadnienie pod tabelą).

Odnalezione wytyczne kliniczne oraz aktualnie obowiązujący wykaz leków refundowanych wskazują, iż wybór wnioskodawcy jest niepełny.

Odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu zalecają trójkową terapię skojarzoną kortykosteroidem wziewnym, długo działającym agonistą receptorów beta-2 i długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych, bez wskazania poszczególnych substancji czynnych.

Wytyczne GOLD 2025 podają, iż w przypadku konieczności stosowania kilku substancji wziewnie, liczba różnych inhalatorów używanych przez pacjenta powinna być minimalizowana, a stosowanie pojedynczego inhalatora może poprawić status zdrowotny pacjenta w porównaniu z terapią kilkoma inhalatorami.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, leki zawierające substancje czynne z trzech powyżej wskazanych grup terapeutycznych podawane w jednym inhalatorze, refundowane u pacjentów z POChP, umieszczono w grupie limitowej 199.4. Należą do niej następujące produkty lecznicze:

- Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronium), aerozol inh., roztwór, 87+5+9 µg/dawkę inhalacyjną;
- Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum), proszek do inhalacji, podzielony, 92+55+22 µg/dawkę inhalacyjną;
- Trixeo Aerosphere (formoteroli fumaras dihydricus + glycopyrronium + budesonidum), aerozol inh., zawiesina, 5+7,2+160 µg.

Wyżej wskazane produkty lecznicze należy przyjąć za podstawowy wybór komparatorów, biorąc pod uwagę preferencje dotyczące liczby inhalatorów stosowanych jednocześnie opisane w wytycznych GOLD 2025. Zakładając, że terapia z wykorzystaniem kilku inhalatorów mogłaby być równie efektywna, wybór ten należy poszerzyć co najmniej o dowolny lek z grupy limitowej 199.2 w skojarzeniu z lekiem z grupy limitowej 201.2 oraz o dowolny lek z grupy limitowej 200.1 w skojarzeniu z dowolnym lekiem z grupy limitowej 201.3.

Wnioskodawca podaje, że uzupełnił dowody dla porównania z lekami z grup limitowych 199.4, a także 199.2 oraz 201.2 w zakresie klinicznym i ekonomicznym. Jednakże, przyjęta strategia wyszukiwania dowodów klinicznych sprawiła, że nie odnaleziono badań, umożliwiających porównanie pośrednie z lekami z grupy limitowej 199.4. W analizie ekonomicznej, mimo iż wnioskodawca deklaruje uwzględnienie komparatorów innych niż Trimbow pMDI w ramach analiz wrażliwości, nie przeprowadzono porównania z poszczególnymi komparatorami, a ze średnim komparatorem ważonym, co nie pozwala porównać technologii ze sobą (w ramach analizy ekonomicznej porównano jedynie koszty, mimo iż nie przedstawiono dowodów o braku różnic klinicznych).

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 wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trimbow w postaci proszku do inhalacji, stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką 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	- Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. - Badania na zdrowych ochotnikach.	Brak uwag.
Interwencja	Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopirynium; 88/5/9 µg), proszek do inhalacji	- Preparat Trimbow, proszek do inhalacji podawany w innych dawkach niż w kryteriach włączenia. - Preparat Trimbow podawany w innej postaci niż proszek do inhalacji.	Brak uwag.
Komparatory	Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopirynium; 87/5/9 µg), aerozol inhalacyjny	- Preparat Trimbow podawany w innej dawce niż w kryteriach włączenia. - Preparat Trimbow podawany w innej postaci niż aerozol inhalacyjny.	Wybór komparatorów jest niepełny (szczegóły w rozdziale 3.6.).
Punkty końcowe	Skuteczność: - zmiana FEV₁ AUC_{0-12h}; - zmiana FEV₁; - średnie zużycie leków ratunkowych; - odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV₁; Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - zdarzenia niepożądane, które skutkowały przerwaniem badania	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
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 <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	- Opisy przypadków. - Odpowiedzi/komentarze na badania. - Badania poglądowe. - 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 <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.	Brak uwag.

Skróty: FEV₁- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume during the first second of expiration*)

W ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych przedstawiono kryteria dodatkowego przeglądu badań pierwotnych dla leków objętych aktualnie refundacją w ramach grupy limitowej 199.4 u pacjentów z POChP. W tabeli poniżej podsumowano przyjęte kryteria selekcji.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych dla leków z grupy limitowej 199.4 do dodatkowego przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populacja zgodna w zakresie wyjściowego nasilenia choroby (pFEV ₁ i liczba zaostrzeń w ciągu 12 miesięcy) z populacją z badania TRI-D.	- Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. - Badania na zdrowych ochotnikach.	Ograniczenie kryteriów włączenia wyłącznie do populacji spełniającej kryteria z badania TRI-D znacznie ogranicza możliwość odnalezienia dowodów naukowych umożliwiających wykonanie porównanie pośredniego.
Interwencja	- Triexo (budezonid + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 160/5/9 µg) (aerosol inhalacyjny) - Trelegy (furoinian flutykazonu + bromek umeklidynium + wilanterol; 160/5/9 µg) (proszek do inhalacji) - Trimbow (beklometazon + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 87/5/9 µg) (aerosol inhalacyjny)	- Preparaty podawane w innych dawkach niż w kryteriach włączenia. - Preparaty podawany w innej postaci niż w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	- Budezonid + formoterol fumaranu dwuwodny; 320/9,6 µg (aerosol inhalacyjny) - Trimbow (beklometazon + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 87/5/9 µg) (aerosol inhalacyjny)*	- Komparator podawany w innej dawce niż w kryteriach włączenia. - Komparator podawany w innej postaci niż aerosol inhalacyjny.	Nie uwzględniono leku Trimbow w postaci proszku do inhalacji.
Punkty końcowe	Punkty końcowe wspólne z tymi ocenianymi w badaniu TRI-D.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Wybór punktów końcowych analogicznych do punktów z badania TRI-D stanowi znaczne zawężenie wyszukiwania publikacji.
Typ badań	- Badania randomizowane z grupą kontrolną. - Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.	- Badania z grupą kontrolną. - Badania jednoramienne. - Opisy przypadków. - Odpowiedzi/komentarze na badania. - Badania poglądowe. - 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.	Wykluczono badania retrospektywne oraz nie uwzględniono badań wtórnych, co ogranicza możliwość odnalezienia odpowiednich dowodów naukowych.

Skróty: FEV₁- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume during the first second of expiration)

* komparator jedynie w przypadku, gdy interwencją był lek Triexo lub Trelegy.

4.1.2 Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library, a także rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych. Selekcji badań dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy. W przypadku niezgodności między badaczami, decyzję podejmowano na drodze konsensusu (nie wskazano poziomu zgodności między analitykami).

W celu wykonania oceny bezpieczeństwa leku Trimbow przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych

do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

W opinii analityków Agencji proces został przeprowadzony w sposób prawidłowy, jednakże przyjęte kryteria selekcji budzą wątpliwości. Wykluczają one odnalezienie badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Trimbow innych niż badanie TRI-D, którego celem była ocena równoważności dwóch postaci farmaceutycznych (proszku do inhalacji i aerozolu do inhalacji). Ponadto, odrzucenie badań wtórnych oraz badań retrospektywnych znacząco zmniejszyło szansę na odnalezienie publikacji, w których opisano porównanie pośrednie leku Trimbow z innymi lekami objętymi refundacją w grupie limitowej 199.4.

4.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 publikację:

- Beeh 2021 (TRI-D) - randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, aktywnie kontrolowane badanie mające na celu wykazanie równoważności stosowania beklometazonu, formoterolu i glikopironium w trójskładnikowych postaciach DPI vs pMDI pod względem czynności płuc.

Ponadto, w ramach wyszukiwania dodatkowego odnaleziono 1 badanie KRONOS opisane w 15 publikacjach, m.in.:

- Ferguson 2018 (KRONOS) – prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją równoległą przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; mające na celu porównanie skuteczności potrójnej terapii z odpowiednimi podwójnymi terapiami u objawowych pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej POChP, bez wymogu zaostrzeń w wywiadzie.

W badaniu KRONOS preparat trójskładnikowy stanowiący interwencję (budezonid / formoterol / glikopironium, 320/ 18/ 9,5 µg) nie odpowiada składem i mocą substancji czynnych żadnemu z możliwych komparatorów, z uwagi na zbyt wysoką dawkę budezonidu. W związku z powyższym wyniki dla badania KRONOS nie zostały włączone do niniejszej analizy, przedstawiono je w aneksie 15. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1 Charakterystyka badania włączonego do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Beeh 2021 (TRI-D) <u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez firmę Chiesi Farmaceutici SpA	Badanie randomizowane w układzie krzyżowym, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, aktywnie kontrolowane; <u>Okres obserwacji:</u> 28 dniowy cykl dla każdej z interwencji z 14 dniami wypłukania pomiędzy cyklami <u>Interwencja:</u> BDP/FF/G 100/6/10 µg DPI <u>Komparator:</u> BDP/FF/G 100/6/10 µg pMDI oraz BDP/FF 100/6 µg pMDI	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci w wieku 40–85 lat; • zdiagnozowano POChP ≥ 12 miesięcy przed przyjęciem; • wymuszona objętość wydechu po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w ciągu 1 sekundy (FEV_1) 30–80% wartości przewidywanej; • stabilny schemat przez ≥ 30 dni LAMA, wGKS+LABA+LAMA, wGKS+LABA lub LABA+LAMA <u>Kryteria wykluczenia:</u> • aktualne rozpoznanie astmy; • infekcja dolnych dróg oddechowych wymagająca antybiotyków; • zaostrzenie POChP w ciągu sześciu tygodni przed badaniem przesiewowym; • klinicznie istotne stany, które mogą mieć wpływ na interpretację wyników. <u>Liczba pacjentów:</u> N=366	<u>Pierwszorzędowy</u> • zmiana FEV_1 AUC_{0-12h} w 28. dobie; • zmiana FEV_1 przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie; <u>Pozostałe</u> • zmiana porannego FEV_1 (przed podaniem terapii) w 28. dobie; • zmiana FEV_1 AUC_{0-4h} w 28. dobie; • zmiana FEV_1 AUC_{0-12h} w 1. dobie; • zmiana szczytowego FEV_1 w 28. dobie; • zmiana szczytowego FEV_1 w 1. dobie; • odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV_1 w 28. dobie. • zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			- odsetek dni bez użycia leków ratunkowych; - średnie zużycie leków ratunkowych;

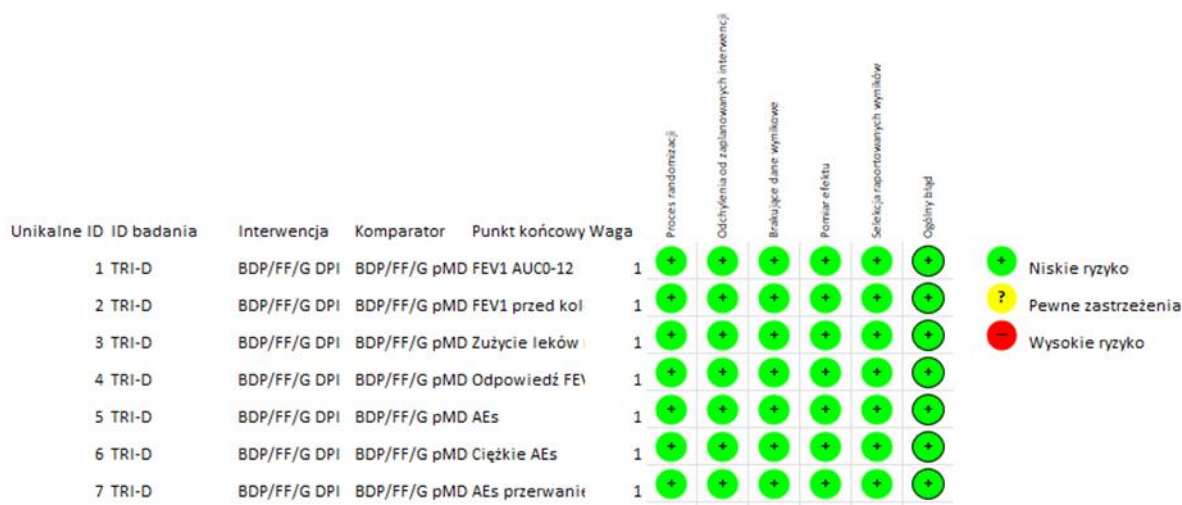
Skróty: BDP – dipropionian beklometazonu, BUD – budezonid, DPI – inhalator suchego proszku, FEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, FF – fumaran formotolu, G – glikopirionium, LABA – długo działający agonista receptorów beta-2, LAMA – długo działający antagonist receptorów muskarynowych, MDI – inhalator z dozownikiem, SGRQ – kwestionariusz do oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych, wGKS – wziewne kortykosteroidy;

Tabela 13. Opis punktów końcowych stosowanych w badaniu

Parametr	Definicja
FEV ₁	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa - to objętość powietrza wydychana w ciągu pierwszej sekundy natężonego wydechu. Zależy od całkowitej pojemności płuc oraz drożności oskrzeli – im większa jest obturacja oskrzeli, tym mniejsza jest FEV ₁
FEV ₁ AUC	Pole pod krzywą FEV ₁
SGRQ	Kwestionariusz analizujący wpływ chorób obturacyjnych układu oddechowego na zdrowie, codzienną aktywność i samopoczucie chorego, do samodzielnego wypełnienia przez pacjenta. Test składa się z 50 pytań pogrupowanych w dwie części: dotyczącej objawów w czasie ostatnich miesięcy i dotyczącej aktywności ograniczonej przez duszności. Oceny dokonuje się w skali 0d 0 do 100, gdzie wyższe wyniki oznaczają więcej ograniczeń.

4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca ocenił badanie TRI-D z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Dla wszystkich punktów końcowych wnioskodawca określił ryzyko błędu systematycznego jako niskie, co przedstawiono na rysunku poniżej. Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy.



Rysunek 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oraz z zakresu efektywności praktycznej.”

Ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie TRI-D zostało przeprowadzone na małej grupie pacjentów, w krótkim okresie czasu, natomiast celem badania była wyłącznie ocena równoważności postaci farmaceutycznych.
- Wnioskodawca nie odnalazł randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiłyby dokonanie porównania pośredniego co najmniej z lekami objętymi refundacją w grupie limitowej 199.4

- Margines non-inferiority przyjęty w badaniu TRI-D wynosił 50 ml, co wydaje się dużą wartością w stosunku do całkowitej objętości płuc, zwłaszcza u chorych na POChP.

4.1.4 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- Kryteria selekcji badań opisane w schemacie PICO zostały zdefiniowane w sposób, który zmniejsza szanse na odnalezienie dowodów umożliwiających dokonanie porównania pośredniego, co opisano w rozdziale 4.1.2.
- Włączone do analizy wnioskodawcy badanie KRONOS nie odpowiada żadnemu z komparatorów. Ponadto, wnioskodawca za wspólną interwencję między badaniami uznał schemat dwulekowy wGKS+LABA. Jednak w badaniu TRI-D w schemacie tym użyto beklometazon w dawce 100 µg, a w badaniu KRONOS budesonid w dawce 320 µg. LABA stanowi formoterol, także w różnych dawkach. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia takiego porównania ani żadnych dodatkowych badań, potwierdzających zasadność porównania ww. interwencji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1 Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1 Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Trimbow, proszek do inhalacji (DPI) vs Trimbow, aerozol do inhalacji (pMDI)

Wnioskodawca dokonał oceny skuteczności leku Trimbow podawanego w inhalatorze proszkowym z porównaniem z lekiem Trimbow podawanym w inhalatorze aerozolowym na podstawie wyników badania TRI-D.

W badaniu TRI-D populację badaną stanowili chorzy na POChP, u których stosowano w układzie krzyżowym trzy interwencje, każdą przez 28 dni:

- BDP/FF/G 100/6/10 µg DPI (odpowiada Trimbow DPI)
- BDP/FF/G 100/6/10 µg pMDI (odpowiada Trimbow pMDI)
- BDP/FF 100/6 µg pMDI

Pomiędzy poszczególnymi interwencjami stosowano 14-dniową przerwę na wypłukanie leków.

Wnioskodawca w swojej analizie uwzględnił dane dla dwóch trójskładnikowych interwencji. Uzyskane wyniki wskazują na IS różnice pomiędzy grupami na korzyść leku Trimbow w inhalatorze typu pMDI w zakresie dwóch spośród ocenianych punktów końcowych: zmiana FEV₁ AUC_{0-4h} w 28. dobie i zmiana szczytowego FEV₁ w 28. dobie. Dla pozostałych punktów końcowych wyniki wskazują na brak IS różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki badania TRI-D w zakresie skuteczności: porównanie Trimbow DPI vs Trimbow pMDI

Punkt końcowy	Trimbow, proszek do inhalacji (Trimbow DPI)		Trimbow, aerozol do inhalacji (Trimbow pMDI)		MD (95% CI)	p
Pierwszorzędowe	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)		
FEV ₁ AUC _{0-12h} w 28. dobie	351	146 (136;157) ml*	351	167 (157;178) ml*	- 20 (-35; -6) ml**	0,007
Zmiana FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie	351	-6 (-20; 6) ml*	350	-10 (-21; 2) ml*	3 (-15, 20) ml	0,749

Punkt końcowy	Trimbow, proszek do inhalacji (Trimbow DPI)		Trimbow, aerosol do inhalacji (Trimbow pMDI)		MD (95% CI)	p
Pozostałe						
Zmiana porannego FEV ₁ (przed podaniem terapii) w 28. dobie	351	46 (33; 60) ml*	352	57 (44; 69)* ml	- 9 (-27,10) ml	0,363
Zmiana FEV ₁ AUC _{0-4h} w 28. dobie	351	215 (204; 228) ml*	352	242 (231; 253) ml*	- 26 (-43; -10) ml	0,002
Zmiana FEV ₁ AUC _{0-12h} w 1. dobie	351	161 (153; 159) ml*	356	159 (150; 167) ml*	2 (-11; 14) ml	0,782
Zmiana szczytowego FEV ₁ w 28. dobie	351	295 (284; 307) ml*	352	319 (307; 331) ml*	- 23 (-40, -7) ml	0,005
Zmiana szczytowego FEV ₁ w 1. dobie	353	295 (285; 303) ml*	356	296(288; 306) ml*	- 2 (-15; 11) ml	0,742
Zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ w 28. dobie	337	-0,80 (-1,54; -0,08)*	340	-1,23 (-2,00; -0,52)*	0,43 (- 0,60; 1,47)	0,410
Odsetek dni bez użycia leków ratunkowych	354	70,6 (68,9; 72,2) %	357	68,9 (67,3; 70,5) %	1,64 (-0,61; 3,89)	0,154
Średnie zużycie leków ratunkowych	354	0,753 (0,685; 0,821) inhalacja/dzień	357	0,736 (0,668; 0,803)	0,017 (-0,077; 0,112)	0,723
-	N	n (%)	N	n (%)	Wynik porównania	p
Odsetek pacjentów z odpowiedzią FEV ₁ w 28. dobie	354	128 (36,2%)	357	125 (35,0%)	OR (95% CI): 1,03 (0,69; 1,53)	0,890
					RD (95% CI): 0,01 (-0,06; 0,08)	0,750

* wartości odczytane z wykresu, ** margines non-inferiority wynosi -50 ml

4.2.1.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa

Trimbow, proszek do inhalacji (DPI) vs Trimbow, aerosol do inhalacji (pMDI)

Wnioskodawca dokonał oceny bezpieczeństwa leku Trimbow podawanego w inhalatorze proszkowym z porównaniem z lekiem Trimbow podawanym w inhalatorze aerozolowym na podstawie wyników badania TRI-D.

Zdarzenia niepożądane w badaniu TRI-D występowały z porównywalną częstością u pacjentów stosujących lek Trimbow w postaci proszku do inhalacji (DPI) i u pacjentów otrzymujących lek Trimbow w postaci aerozolu (pMDI).

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w żadnym z ocenianych punktów końcowych (m.in. zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane). W żadnej z badanych grup nie wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

W grupie stosującej lek Trimbow DPI numerycznie rzadziej wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii (1 vs 5 grupie Trimbow pMDI), a także brak zgonów (vs 1 zgon w grupie otrzymującej Trimbow pMDI), jednakże różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 15. Analiza bezpieczeństwa w badaniu TRI-D: porównanie Trimbow DPI vs Trimbow pMDI

Rodzaj zdarzenia	Trimbow DPI N=354 n (%)	Trimbow pMDI N=358 n (%)	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
Zdarzenia niepożądane ogółem, w tym:	55 (15,5)	67 (18,7)	0,80 (0,54; 1,18)	0,2610	-0,03 (-0,09; 0,02)	0,260
• Zaostrzenie POChP	12 (3,4)	13 (3,6)	0,93 (0,42; 2,07)	0,8611	0,00 (-0,03; 0,02)	0,861
• Zapalenie nosogardzieli	10 (2,8)	9 (2,5)	1,13 (0,45; 2,81)	0,7970	0,00 (-0,02; 0,03)	0,797

Rodzaj zdarzenia	Trimbow DPI N=354 n (%)	Trimbow pMDI N=358 n (%)	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
• Ból głowy	4 (1,1)	7 (2,0)	0,57 (0,17; 1,98)	0,3778	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,371
• Ból pleców	0	4 (1,1)	0,11 (0,01; 2,07)	0,1410	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,072
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w tym:	3 (0,8)	3 (0,8)	1,01 (0,20; 5,05)	0,9890	0,00 (-0,01; 0,01)	0,989
• Suchość w ustach	2 (0,6)	0	5,09 (0,24; 106,30)	0,2944	0,01 (0,00; 0,02)	0,245
Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym:	5 (1,4)	6 (1,7)	0,84 (0,25; 2,78)	0,7758	0,00 (-0,02; 0,02)	0,775
• Zapalenie płuc*	1 (0,3)	2 (0,6)	0,50 (0,05; 5,59)	0,5768	0,00 (-0,01; 0,01)	0,569
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0	0	-	-	0,00 (-0,01; 0,01)	1,000
Poważne zdarzenia niepożądane, w tym:	4 (1,1)	6 (1,7)	0,67 (0,19; 2,40)	0,5385	-0,01 (-0,02; 0,01)	0,535
• Zapalenie płuc*	1 (0,3)	2 (0,6)	0,50 (0,05; 5,59)	0,5768	0,00 (-0,01; 0,01)	0,569
• Zaostrzenie POChP	0	2 (0,6)	0,20 (0,01; 4,20)	0,3011	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,246
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0	0	-	-	0,00 (-0,01; 0,01)	1,000
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii, w tym:	1 (0,3)	5 (1,4)	0,20 (0,02; 1,72)	0,1427	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,102
• Zapalenie płuc*	0	2 (0,6)	0,20 (0,01; 4,20)	0,3011	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,246
Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci	0	1 (0,3)	0,34 (0,01; 8,28)	0,5048	0,00 (-0,01; 0,00)	0,479

* U jednego pacjenta otrzymującego BDP/FF/G DPI wystąpiło jedno zdarzenie niepożądane związane z zapaleniem płuc, które uznano za ciężkie i poważne, ale nie spowodowało przerwania badania. U dwóch pacjentów otrzymujących BDP/FF/G pMDI doświadczyło po jednym zdarzeniu niepożądanym zapalenia płuc, zarówno o ciężkim nasileniu, jak i poważnym, co spowodowało przerwanie badania.

4.2.1.3 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Trimbow

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą są odpowiednio: dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Nie stwierdzono działań niepożądanych, które występowały bardzo często, tj. $\geq 1/10$. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane opisano w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wykaz często występujących działań niepożądanych po leczeniu Trimbow

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych*, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia

* działania niepożądane zgłaszane w ChPL obejmujące co najmniej jeden z poszczególnych składników, ale nieobserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem produktu leczniczego Trimbow

Specjalne ostrzeżenia:

- Nie stosować w stanach ostrych. Ten produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia choroby (tzn. w terapii ratunkowej).
- Nadwrażliwość - po podaniu zgłaszano natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub połykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać leczenie i rozpocząć leczenie alternatywne.
- Paradoksalny skurcz oskrzeli - może objawiać się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Taki stan należy niezwłocznie leczyć za pomocą szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela (lek doraźny). Należy natychmiast przerwać leczenie, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.
- Nasilanie się choroby - zaleca się nie przerywać nagle leczenia. Jeśli pacjenci uważają, że leczenie jest nieskuteczne, powinni kontynuować leczenie i zwrócić się do lekarza o poradę. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na nasilenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena sposobu leczenia. Nagłe lub postępujące nasilenie objawów może zagrażać życiu, dlatego pacjent powinien pilnie zostać zbadany przez lekarza.
- Zapalenie płuc - u pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększaniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach. Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice w obrębie grupy między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc. Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Komunikaty bezpieczeństwa opublikowane przez EMA, WHO

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Trimbow na stronach:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA),
- europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports).

Analitycy Agencji w dniu 15.04.2025 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Trimbow, proszek do inhalacji na stronach internetowych EMA i WHO UMC (VigiAccess - centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

W bazie EudraVigilance widnieje informacja o 1561 zgłoszonych działaniach niepożądanych. Najwięcej przypadków odnotowano w kategoriach: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (630, z czego 198 poważnych); zaburzenia ogólnych i w miejscu podania (411, z czego 167 poważnych) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (326, z czego 152 poważnych). Największy procentowy udział zdarzeń niepożądanych (60%) odnotowano dla infekcji i zakażeń (197 zdarzeń, z czego 119 poważnych), zaburzeń endokrynologicznych (100%, 9/9), zaburzeń nerek i układu moczowego 49% (33, z czego 16 poważne) i zaburzeń kardiologicznych 42% (125, z czego 53 poważne).

W bazie VigiAccess na dzień 13.04.2025 r. znajduje się 2547 zgłoszeń o działaniach niepożądanych. Najwięcej dotyczy chorób układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (1062) oraz zaburzeń ogólnych i zmian w miejscu podania (612).

W żadnej z tych baz nie wyszczególniono postaci ani dawki leku Trimbow.

Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 17. Liczba zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem Trimbow* zgłoszonych w bazach EudraVigilance i VigiAccess

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance		Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
	Wszystkie	Poważne	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	10	7	12
Zaburzenia pracy serca	125	53	206
Zaburzenia dziedziczne, rodzinne i genetyczne	2	2	2
Zaburzenia funkcji ucha i błędnika	18	6	25
Zaburzenia endokrynologiczne	9	9	9
Zaburzenia funkcji oka	62	20	79
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	266	53	399
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	411	167	612
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1	1	1
Zaburzenia układu odpornościowego	18	6	23
Infekcje i choroby pasożytnicze	197	119	294
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	326	152	408
Odchylenia w parametrach badań	97	38	120
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	31	17	36
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	144	32	206
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7	6	10
Zaburzenia układu nerwowego	265	58	409
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0	0	1

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance		Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
	Wszystkie	Poważne	
Kwestie związane z produktem	156	45	170
Zaburzenia psychiczne	85	30	121
Zaburzenia nerek i układu moczowego	33	16	41
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6	3	6
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	630	198	1062
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	186	38	243
Zaburzenia społeczne	10	3	12
Procedury chirurgiczne i medyczne	2	22	5
Choroby naczyniowe	43	14	67
ŁĄCZNIE	1561	432	2547

W holenderskiej bazie danych Lareb wnioskodawca odnalazł informacje na temat zgłoszonych działań niepożądanych Trimbow pMDI. Szczegóły w aneksie 13 AKL wnioskodawcy.

4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie wtórne (Ismaila 2022), w którym dokonano porównania pośredniego w zakresie skuteczności terapii trójkowej w jednym inhalatorze zawierającej flutykazon/ umeklidynium/ wilanterol o mocy 100/62,5/25 (co odpowiada preparatowi Trelegy Ellipta) między innymi z terapią trójkową o składzie odpowiadającym leкови Trimbow.

Wyniki badania Ismaila 2022 wskazują na IS różnicę na korzyść preparatu Trelegy w zakresie zmiany FEV1 w 12. tygodniu w porównaniu do terapii lekiem Trimbow oraz brak IS różnic w zakresie dwóch pozostałych ocenianych punktów końcowych pomiędzy grupami (rocznych wskaźników umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń i SGRQ w 12. tygodniu).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Opracowania wtórne włączone do przeglądu

Badanie	Metodyka	Wyniki/wnioski												
Ismaila 2022 <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	Celem przeglądu z metaanalizą było porównanie skuteczności terapii trójkowej: flutykazon/ umeklidynium/ wilanterol 3w1 i dowolnych innych trójkowych schematów (LABA+LAMA+wGKS) oraz terapii dwulekowej (wGKS+LABA lub LAMA+LABA). Do przeglądu systematycznego włączono 23 badania. Liczba randomizowanych pacjentów wahała się między 236 a 10327. Najczęściej raportowanym punktem końcowym był FEV₁ w 24. lub 12. tygodniu. Z badaną interwencją FF/UMEC/VI porównano łącznie 22 schematy leczenia dwu- i trójkowej w różnych dawkach. Dla schematu BDP/FOR/GLY 100/6/12,5 (który odpowiada Trimbow) odnaleziono badania: TRILOGY, TRIBUTE, TRISTAR. Dla schematu FF/UMEC/VI 100/62,5/25 (który odpowiada preparatowi Trelegy Elipta) odnaleziono badania IMPACT, FULFIL, Bremner 2018, Ferguson 2020, Obeid 2020. Przeszukano bazy: PubMed, Medline, Medline In Process, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment (data ostatniego przeszukania: 16.10.2020).	Jedno z porównań odnosi się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji vs Trimbow: Badaną interwencją był FF/UMEC/VI 100/62,5/25 co odpowiada preparatowi Trelegy Elipta. Porównano go m.in. z BDP/FOR/GLY 100/6/12,5 co odpowiada leкови Trimbow. Wyniki przedstawiano jako średnią zmianę wartości minimalnej w stosunku do wartości wyjściowej (<i>change from baseline, CFB</i>) dla FEV₁ w 12. tygodniu, rocznych wskaźników umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń i SGRQ w 12. tygodniu. Wyniki porównania w zakresie skuteczności FF/UMEC/VI 100/62,5/25 vs BDP/FOR/GLY 100/6/12,5 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th><th>MD (95% CI)</th><th>Wartość p</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FEV₁</td><td>46,70 (15,21,78,20)</td><td>p=0,0037</td></tr> <tr> <td>AMSER</td><td>0,73 (0,51, 1,04)</td><td>p=0,0774</td></tr> <tr> <td>SGRQ</td><td>-1,43 (-3,47,0,61)</td><td>p=0,1687</td></tr> </tbody> </table> Wyniki badania wskazują na IS różnicę na korzyść preparatu Trelegy w porównaniu do terapii lekiem Trimbow w zakresie zmiany FEV₁ w 12. tygodniu oraz brak IS różnic pomiędzy grupami w zakresie dwóch pozostałych ocenianych punktów końcowych.	Punkt końcowy	MD (95% CI)	Wartość p	FEV ₁	46,70 (15,21,78,20)	p=0,0037	AMSER	0,73 (0,51, 1,04)	p=0,0774	SGRQ	-1,43 (-3,47,0,61)	p=0,1687
Punkt końcowy	MD (95% CI)	Wartość p												
FEV ₁	46,70 (15,21,78,20)	p=0,0037												
AMSER	0,73 (0,51, 1,04)	p=0,0774												
SGRQ	-1,43 (-3,47,0,61)	p=0,1687												

Skróty: AMSER - roczne wskaźniki umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń (ang. *annualized moderate or severe exacerbation rates*), BDP – beklometazon, BUD – budesonid, CFB – zmiana wartości minimalnej w stosunku do wartości wyjściowej (ang. *change from baseline*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DPI – inhalator suchego proszku (ang. *dry powder inhaler*), FF – flutykazon, FOR – formoterol, GLY – glikopironium, LABA – długo działający agonści receptorów β_2 (ang. *Long Acting β_2 -Agonists*); LAMA–długo działający antagonisty receptorów muskarynowych (ang. *Long Acting Muscarinic Antagonists*); pMDI - inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *pressurised metered dose inhaler*), SGRQ - kwestionariusz do oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire* UMEC – umeklidynium, wGKS – wziewne glikokortykosteroidy; VI – wilanterol,

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W badaniu Ismaila 2022 nie przedstawiono informacji o nazwach handlowych i postaci leków. W treści badania wskazano odnośnik od interwencji FF/UMEC/VI 100/62,5/25 do przypisów: dokumentów FDA i EMA dopuszczających Trelegy Elipta do obrotu. W przypadku interwencji opisanej jako BDP/FOR/GLY 100/6/12,5, autorzy publikacji nie podają informacji nt. preparatu i postaci leku. Skład i podana moc opowiadają zarówno Trimbow pMDI jak i DPI.
- Zarówno publikacja, jak i suplement do niej nie dają możliwości weryfikacji przedstawionych obliczeń statystycznych.

4.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca nie uwzględnił w strategii głównego wyszukiwania komparatorów dostępnych i refundowanych w Polsce, przede wszystkim preparatów złożonych, trójkowych, dostępnych w pojedynczym inhalatorze (Triexo Aerosphere, Trelegy Elipta). W PICO dodatkowego wyszukiwania wnioskodawca uwzględnił wyłącznie badania RCT, wykluczając badania wtórne i RWE, co jest znaczącym ograniczeniem analizy, uniemożliwiającym dokonanie porównań pośrednich.

Włączone do analizy badanie TRI-D jest badaniem randomizowanym, zaślepionym, prowadzonym w układzie krzyżowym, mającym na celu wykazanie równoważności stosowania Trimbow w postaciach DPI vs pMDI pod względem czynności płuc. Porównania dokonano dla 11 punktów końcowych. W przypadku dwóch punktów końcowych odnotowano IS różnicę pomiędzy grupami: zmiana FEV₁ AUC_{0-4h} w 28. dobie (MD= - 26; 95% CI -43; -10 ml; p=0,002); zmiana szczytowego FEV₁ w 28. dobie (MD – 23; 95% CI -40, -7 ml; p=0,005). Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic IS. W zakresie bezpieczeństwa stosowania obu postaci leku nie odnotowano różnic IS. Według autorów publikacji spełniono wstępnie określone kryterium równoważności

i autorzy wnioskują, że oba preparaty, DPI i pMDI, wykazały podobną skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z POChP.

Analicyści Agencji w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleźli publikację Ismaila 2022, stanowiącą przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach której dokonano porównania pośredniego w zakresie skuteczności terapii trójkowej odpowiadającej składem preparatowi Trelegy z innymi opcjami terapeutycznymi, m.in. terapią trójkową odpowiadającą składem preparatowi Trimbow. Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują na IS różnicę w zakresie zmiany FEV₁ w 12. tygodniu (MD= 46,70; 95% CI 15,21; 78,20; wartość p=0,0037) na korzyść leku Trelegy. W przypadku parametrów rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostreżeń oraz zmiany SGRQ nie odnotowano IS różnic.

Wytyczne kliniczne i opinie ekspertów są zgodne co do kwestii konieczności indywidualnego doboru nie tylko leków, ale przede wszystkim rodzaju inhalatora dla konkretnego pacjenta w celu zagwarantowania skutecznego leczenia. Inhalator DPI wymaga umiejętności wykonania silnego i głębokiego wdechu, nie jest zalecany dla pacjentów z bardzo słabą pojemnością wdechową, takich jak osoby ze schyłkową POChP lub osłabieniem nerwowo-mięśniowym. Z kolei inhalatory pMDI wymagają powolnego i głębokiego wdechu skoordynowanego z uwolnieniem dawki leku przez pacjenta, z czym wielu pacjentów w podeszłym wieku ma problem.

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 (AE) i modelem wnioskodawcy.

5.1 Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1 Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było „określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Trimbow [DPI] (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium; 88 µg + 5 µg + 9 µg: BDP/FF/G DPI) (...) w leczeniu podtrzymującym 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 długodziałającego antagonisty receptorów muskarynowych”.

Porównywane interwencje

Przyjęto, że komparatorem dla wnioskowanej technologii jest terapia produktem leczniczym Trimbow pMDI (beklometazon dipropionianu 87 µg / formoterol fumaranu dwuwodny 5 µg / glikopironium 9 µg) (BDP/FF/G pMDI).

Technika analityczna

Wnioskodawca, powołując się na wyniki AKL, przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis, CMA).

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

W AE wnioskodawcy przyjęto arbitralnie 90-dniowy horyzont czasowy. Jako uzasadnienie wskazano, „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 [DPI] (30 DDD) oraz komparatora – Trimbow pMDI 87/5/9 µg (45 DDD)”.

Model

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonej AE uwzględnił jedynie dane kosztowe.

Do obliczeń wykorzystano model przygotowany w programie MS Excel.

5.1.2 Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 1.7 oraz 2.1-2.5 AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca wskazał, iż „w badaniu klinicznym bezpośrednio porównującym terapię BDP/FF/G DPI względem terapii BDP/FF/G pMDI oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa”, w związku z czym w AE wnioskodawcy „nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii Trimbow [DPI] oraz terapii innymi lekami,

a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia”.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych, co wynika z przyjęcia przez wnioskodawcę założenia porównywalnej skuteczności oraz porównywalnego profilu bezpieczeństwa, tj:

- koszt wnioskowanej technologii: produkt leczniczy Trimbow (proszek do inhalacji);
- koszt technologii alternatywnej: lek Trimbow pMDI 87/5/9 µg.

Wnioskodawca do obliczeń w AE wykorzystał koszt za 1 DDD wnioskowanej prezentacji leku Trimbow (proszek do inhalacji) oraz oszacowany koszt „za 1 DDD preparatów będących komparatorami”, uzasadniając zastosowane podejście różną liczbą mg składających się na 1 DDD poszczególnych substancji.

W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. kosztów monitorowania leczenia, kosztów leczenia działań niepożądanych), ponieważ koszty te uznano za nieróżniące.

„Cenę zbytu netto preparatu Trimbow [DPI] przyjęto zgodnie z założeniami wnioskodawcy”. Uwzględniono marżę detaliczną obowiązującą od dnia 1.01.2025 r.

Tabela 19. Koszty produktu leczniczego Trimbow (proszek do inhalacji)

Prezentacja	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [%]	WDŚ [zł]
Produkt leczniczy Trimbow DPI (88 mikrogramy + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów), proszek do inhalacji; 120 dawek, GTIN 08025153017981						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Powołując się na Obwieszczenie MZ z dnia 19.03.2025 r., aktualne na dzień złożenia uzupełnień ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca wskazał, iż „preparat Trimbow pMDI 87/5/9 µg znajduje się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż.”. „Na podstawie informacji zawartych w raporcie refundacyjnym NFZ za okres styczeń-grudzień i styczeń-listopad 2024, oszacowano, że leki wydawane bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. stanowią 80% sumy sprzedanych preparatów Trimbow pMDI 87/5/9 µg”.

W związku z tym, w ramach analizy podstawowej AE założono, że wnioskowana technologia również zostanie umieszczona na liście leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Uwzględniono koszt za DDD wyznaczony w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę z uwzględnieniem korekty 65+. Natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano brak uwzględnienia korekty 65+ (patrz rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA).

„W przypadku technologii opcjonalnej, w analizie uwzględniono koszt za 1 DDD oszacowany na podstawie danych pochodzących z aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 19.03.2025) i sprawozdania NFZ za okres styczeń-grudzień 2024”. Wnioskodawca wskazał, iż „Uwzględniono dane z grudnia 2024 roku tj. po wejściu przepisów nowelizacji ustawy refundacyjnej z dnia 13 lipca 2023 r., w których określono warunki refundacji leków dla populacji 65+, a zatem należy przyjąć że uwzględniono również fakt odmiennej refundacji leków w grupie 65+”. W oszacowaniach AE, w wariancie z RSS uwzględniono „ceny preparatu opcjonalnego, które przekazane zostały przez wnioskodawcę

Użyteczności stanów zdrowia

Na potrzeby oszacowania wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz leków refundowanych, wnioskodawca uwzględnił wartości użyteczności raportowane dla pacjentów z POChP. Powołując się na wyniki AKL wnioskodawcy oraz porównywalny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i BDP/FF/G pMDI, „przyjęto, że wartości użyteczności raportowane dla pacjentów leczonych BDP/FF/G DPI będą takie same jak dla pacjentów stosujących terapię opcjonalną”.

„W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość użyteczności z badania TRITRIAL⁸. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant wykorzystujący wartość użyteczności z publikacji Boros 2012”.⁹

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej

Typ analizy	Wartość użyteczności	Źródło
Analiza podstawowa	0,800 (95% CI: 0,79–0,82)	badanie TRITRIAL

Dyskontowanie

Ze względu na przyjętą długość horyzontu czasowego (nieprzekraczającą roku) wnioskodawca nie uwzględnił dyskontowania.

5.2 Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1 Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	Trimbow, proszek do inhalacji (Trimbow DPI)	Trimbow, aerosol do inhalacji (Trimbow pMDI)	Trimbow, proszek do inhalacji (Trimbow DPI)	Trimbow, aerosol do inhalacji (Trimbow pMDI)
Koszt leków [zł]		/ 578,76		/ 616,00
Koszt inkrementalny [zł]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Trimbow, proszek do inhalacji w miejsce preparatu Trimbow pMDI, w perspektywie NFZ przy uwzględnieniu RSS a w perspektywie wspólnej przy uwzględnieniu RSS w 90-dniowym horyzoncie czasowym.

5.2.2 Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wskazał, iż „ceny progowe wyznaczono jedynie w przypadku CMA. W przypadku CUR, ze względu na założenie porównywalnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii (co wpływa na uzyskanie jednakowej wartości QALY w przypadku obu porównywanych schematów leczenia), ceny progowe są tożsame jak w przypadku CMA”.

Progowa cena zbytu netto, przy której koszt stosowania leku Trimbow (proszek do inhalacji) zrównuje się z kosztem stosowania produktu leczniczego Trimbow pMDI w 90-dniowym horyzoncie czasowym wynosi:

- z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS: (bez RSS:)
- z perspektywy wspólnej, z uwzględnieniem RSS: (bez RSS:)

Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

⁸ Badanie TRITRIAL oceniało leczenie POChP terapią skojarzoną beklometazon/formoterol/glikopirynium z perspektywy pacjenta i obejmowała m.in. wartości użyteczności dla populacji z POChP leczonej BDP/FF/G pMDI

⁹ Publikacja Boros 2012 dotyczyła oceny stanu zdrowia i jakości życia chorych na POChP na podstawie wypełnianego przez pacjentów kwestionariusza i obejmowała m.in. wartości użyteczności dla populacji polskiej.

5.2.3 Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

W ramach analizy wrażliwości dla porównania Trimbow (proszek do inhalacji) vs Trimbow pMDI testowano następujące parametry i założenia (łącznie 11 scenariuszy):

- alternatywna cena komparatora: z obwieszczenia MZ;
- 0% udział listy 65+ w cenie wnioskowanej technologii;
- alternatywne ceny wnioskowanej technologii i komparatora: na podstawie obwieszczenia MZ;
- alternatywne źródło wartości użyteczności do szacowania wartości CUR: z badania Boros 2012;
- uwzględnienie alternatywnych komparatorów oraz uwzględnienie opcji refundacji wnioskowanej technologii na liście 65+ na podstawie % udziału danego komparatora / średniego ważonego % udziału danych komparatorów:
 - produkt leczniczy Trelegy Ellipta: „Uwzględnienie jako technologii opcjonalnej innego preparatu trójskładnikowego – Trelegy Ellipta. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, preparat Trelegy Ellipta znajduje się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż.”;
 - produkt leczniczy Trixeo Aerosphere: „Uwzględnienie jako technologii opcjonalnej innego preparatu trójskładnikowego – Trixeo Aerosphere. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, preparat Trixeo Aerosphere znajduje się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż.”;
 - wszystkie potrójne preparaty znajdujące się na liście 65+, tj. Trimbow pMDI, Trelegy Ellipta, Trixeo Aerosphere: „Średni, ważony udziałem poszczególnych preparatów trójskładnikowych, koszt za DDD analizowanych technologii opcjonalnych (Trimbow pMDI, Trelegy Ellipta, Trixeo Aerosphere). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, wszystkie te preparaty znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż.”
 - BDP/FF+G znajdujące się na liście 65+, tj. Formodual, Fostex, Airiam, Fostex NEXThaler, Seebri Breezhaler: „Średni, ważony udziałem preparatów BDP/FF+G, koszt za DDD analizowanych technologii opcjonalnych (Formodual, Fostex, Airiam, Fostex NEXThaler, Seebri Breezhaler). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, wszystkie te preparaty znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż.”;
 - BDP/FF+G DPI znajdujące się na liście 65+, tj. Fostex NEXThaler, Seebri Breezhaler: „Średni, ważony udziałem preparatów BDP/FF+G DPI, koszt za DDD analizowanych technologii opcjonalnych (Fostex NEXThaler, Seebri Breezhaler). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, wszystkie te preparaty znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż.”;
 - wszystkie preparaty DPI znajdujące się na liście 65+, tj. Trelegy Ellipta, Fostex NEXThaler, Seebri Breezhaler: „Średni, ważony udziałem preparatów DPI, koszt za DDD analizowanych technologii opcjonalnych (Trelegy Ellipta, Fostex NEXThaler, Seebri Breezhaler). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, wszystkie te preparaty znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż.”;
 - wszystkie preparaty znajdujące się na liście 65+, tj. Trimbow pMDI, Trelegy Ellipta, Trixeo Aerosphere, Formodual, Fostex, Airiam, Fostex NEXThaler, Seebri Breezhaler: „Średni, ważony udziałem wszystkich preparatów, koszt za DDD analizowanych technologii opcjonalnych (Trimbow pMDI, Trelegy Ellipta, Trixeo Aerosphere, Formodual, Fostex, Airiam, Fostex NEXThaler, Seebri Breezhaler). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, wszystkie te preparaty znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż.”

Szczegółowy opis testowanych parametrów znajduje się w rozdz. 2.5.1. AE wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy. Ze względu na fakt, iż większość testowanych scenariuszy dotyczyła alternatywnych komparatorów dla wnioskowanej technologii, w niniejszej

AWA przedstawiono wyniki (koszty inkrementalne) dla wszystkich scenariuszy. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki, które oznaczają zmianę wnioskowania. Wszystkie wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 3.2. AE wnioskodawcy.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, perspektywa NFZ

Parametr	Koszt inkrementalny [zł] z RSS / bez RSS		Zmiana względem analizy podstawowej
	Wynik analizy podstawowej	Wynik analizy wrażliwości	
Scenariusz A (cena za DDD Trimbow pMDI z obwieszczenia)			191% / 114%
Scenariusz B (0% udział listy 65+ w cenie Trimbow DPI)			-360% / -214%
Scenariusz C (cena Trimbow DPI i Trimbow pMDI z obwieszczenia)			-168% / -100%
Scenariusz D (wartość użyteczności z badania Boros 2012)			0% / 0%
Scenariusz E (cena komparatora oraz % na liście 65+ równe Trelegy)			-138% / -51%
Scenariusz F (cena komparatora oraz % na liście 65+ równe Trixeo)			-219% / -100%
Scenariusz G (cena komparatora oraz % na liście 65+ równe średniej ważonej preparatów trójskładnikowych)			-71% / -31%
Scenariusz H (cena komparatora oraz % na liście 65+ równe średniej ważonej BDP/FF+G)			-105% / -32%
Scenariusz I (cena komparatora oraz % na liście 65+ równe średniej ważonej BDP/FF+G DPI)			-29% / 13%
Scenariusz J (cena komparatora oraz % na liście 65+ równe średniej ważonej wszystkich preparatów DPI)			-128% / -46%
Scenariusz K (cena komparatora oraz % na liście 65+ równe średniej ważonej wszystkich preparatów)			-90% / -33%

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem produktu leczniczego Trimbow (proszek do inhalacji) w miejsce komparatora

5.3 Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. 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	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W AE wnioskodawcy (w analizie podstawowej), analogicznie do AKL, przeprowadzono porównanie ekonomiczne dla leku Trimbow (proszek do inhalacji) względem innej postaci farmaceutycznej leku Trimbow, tj. aerozolu do inhalacji (Trimbow pMDI). W opinii analityków Agencji taki wybór nie wyczerpuje wszystkich komparatorów możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu (patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA). Należy jednak zwrócić uwagę, iż wnioskodawca w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości testował stosowanie alternatywnych komparatorów: preparatów potrójnie skojarzonych: Trelegy Ellipta i Trixeo Aerosphere, BDP/FF+G, BDP/FF+G DPI, preparaty DPI (szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA), jednakże porównanie względem każdego z komparatorów oddzielnie nie jest możliwe gdyż wnioskodawca zastosował średni, ważony komparator. Ponadto w ramach AKL nie przedstawiono porównania z ww. terapiami w związku z czym nie jest też wiadome czy technika analityczna w postaci CMA byłaby zasadna.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Powołując się na wyniki AKL, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Zdaniem analityków Agencji, ze względu na fakt, iż w AKL wnioskodawcy dla 2 z ocenianych punktów końcowych wykazano IS różnicę na korzyść pMDI względem DPI, wybór techniki analitycznej może budzić wątpliwości. W tym przypadku właściwszą techniką analityczną byłaby analiza kosztów-użyteczności (patrz też rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Dla porównania leku Trimbow (proszek do inhalacji) z lekiem Trimbow pMDI przeprowadzono przegląd systematyczny (szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1.1. niniejszej AWA). Natomiast w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań, w aneksie nr 15 AKL wnioskodawcy, dla porównania wnioskowanej technologii względem innych komparatorów przedstawiono dodatkowe wyszukiwanie, które w opinii analityków Agencji było znacznie ograniczone metodologicznie (patrz rozdz. 4.1.2. i 4.4. niniejszej AWA).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Analiza została przeprowadzona w 90-dniowym horyzoncie czasowym. Nie testowano alternatywnej długości horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na to, że przyjęty horyzont analizy nie przekraczał roku nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	W AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę CMA, natomiast na potrzeby oszacowania współczynnika kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio, CUR) przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	jw.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości (łącznie: 11 scenariuszy).

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

5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 4. AE wnioskodawcy):

- „Stosunkowo krótki horyzont czasowy. POChP 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 [DPI] (30 DDD) oraz Trimbow pMDI 87/5/9 µg (45 DDD)”;
- „Niepewność dotyczącą wpisania leku na listę 65+. W analizie założono, że preparat Trimbow [DPI] zostanie wpisany na listę 65+. Wynika to z faktu, że refundowany preparat opcjonalny znajduje 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-czerwiec 2024 [NFZ 06.2024]. Mimo, że dane te w sposób precyzyjny określają odsetek pacjentów 65+ to mogą być naznaczone błędem”;
- „W badaniu TRITRIAL, na podstawie którego szacowano użyteczności stanów, pacjenci używali BDP/FF/G 87/5/9 µg pMDI, nie DPI. W badaniu klinicznym bezpośrednio porównującym terapię BDP/FF/G DPI względem terapii BDP/FF/G pMDI oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa. W związku z tym, można założyć te same wartości użyteczności dla pacjentów stosujących obie terapie”;
- „W wyniku przeglądu systematycznych opublikowanych analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano analizy ekonomicznej, która posłużyłaby do przeprowadzenia walidacji konwergencji”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie podstawowej dokonano porównania jedynie z lekiem Trimbow, aerozol do inhalacji. Porównanie z pozostałymi komparatorami przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości cechuje się ograniczeniami: zostało przeprowadzone dla średniego ważonego komparatora, co nie pozwala porównać ocenianej interwencji z poszczególnymi komparatorami. Ponadto, nie przedstawiono dowodów na równoważność terapeutyczną ocenianej interwencji z komparatorami testowanymi w ramach analiz wrażliwości, dlatego wybór analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej stanowi ograniczenie.
- Założenie, że wnioskowana interwencja zostanie wpisana na listę 65+ jest założeniem konserwatywnym i wnioskodawca przetestował w ramach analizy wrażliwości scenariusz alternatywny. Jednakże, z uwagi na fakt, iż porównania z komparatorami innymi niż lek Trimbow, aerozol do inhalacji zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości, nie przetestowano wariantu zakładającego brak uwzględnienia leku Trimbow na liście 65+.

5.3.2 Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

W analizie porównano koszty leczenia lekiem Trimbow, proszek do inhalacji oraz lekiem Trimbow pMDI, uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty zakupu leków.

Wnioskodawca w analizie podstawowej CMA, w wariancie z RSS

. W ramach przedstawionych porównań leku Trimbow (proszek do inhalacji) z alternatywnymi komparatorami, testowanymi w ramach analizy wrażliwości, przyjęto tożsame koszty komparatorów dla obu wariantów (tj. z i bez uwzględnienia RSS). Należy jednak zauważyć, iż źródłem danych kosztowych dla alternatywnych komparatorów były dane NFZ, w związku z tym mogą one odzwierciedlać koszty alternatywnych komparatorów w wariancie z RSS

. Otrzymane dane wykorzystano do przeprowadzenia obliczeń własnych (patrz rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA).

W związku z powyższym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z wykorzystaniem najnowszych na dzień złożenia niniejszej AWA danych NFZ.

5.3.3 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu. „Ze względu na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych specyficznych dla polskiej sytuacji refundacyjnej, odstąpiono od przeprowadzania walidacji zewnętrznej”.

Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca wskazał, iż podstawiał „zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii)”. Wnioskodawca zadeklarował poprawność działania modelu, natomiast w AE wnioskodawcy nie przedstawiono żadnych wyników przeprowadzonych działań.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wskazał, że w zakresie walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ocenianego problemu decyzyjnego, nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych, dotyczących wnioskowanego wskazania (patrz rozdz. Aneks 2. w AE wnioskodawcy).

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy i nie odnaleźli żadnych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

5.3.4 Obliczenia własne Agencji

W ramach analizy podstawowej AE wnioskodawca przedstawił porównanie wnioskowanej technologii z produktem leczniczym Trimbow pMDI. Porównanie z alternatywnymi komparatorami, m.in. innymi terapiami potrójnie skojarzonymi przeprowadził w ramach analizy wrażliwości jako średnią ważoną czyli w sposób uniemożliwiający porównanie komparatorów jeden do jednego.

Przyjęto arbitralne założenie o wpisaniu wnioskowanej technologii na listę leków wydawanych pacjentom bezpłatnie w ramach listy 65+ oraz uzależniono odsetek pacjentów otrzymujących lek Trimbow, proszek do inhalacji bezpłatnie w ramach listy 65+ od średniej ważonej odsetków pacjentów otrzymujących komparatory bezpłatnie w ramach listy 65+, analitycy przeprowadzili obliczenia własne. Ponadto, w AE wnioskodawcy uwzględniono ceny komparatorów ze sprawozdań NFZ za grudzień 2024 r., natomiast na dzień złożenia uzupełnień ws. minimalnych wymagań dostępne były już nowsze dane: za styczeń 2025 r. W związku z powyższym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne.

W ramach obliczeń własnych uwzględniono:

- perspektywę NFZ i wspólną;
- wnioskowaną cenę leku Trimbow, proszek do inhalacji;
- alternatywne komparatory: preparaty potrójnie złożone, inne niż przedstawione w analizie podstawowej, tj. lek Trelegy Ellipta i lek Trixeo Aerosphere:
 - ceny leków z perspektywy NFZ zaczerpnięto, analogicznie do AE wnioskodawcy, z danych NFZ, jednak wykorzystano dane za styczeń 2025 r.;
 - ceny leków z perspektywy wspólnej zaczerpnięto, analogicznie do AE wnioskodawcy, z obwieszczenia MZ;

- brak finansowania leków w ramach listy 65+ (zarówno wnioskowanej technologii i komparatorów).

Do obliczeń wykorzystano model elektroniczny dostarczony przez wnioskodawcę.

Tabela 24. Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Trimbow (proszek do inhalacji)	Trelegy Ellipta
Koszt leków [zł]		674,47
Koszt inkrementalny [zł]		
Parametr	Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	Trimbow (proszek do inhalacji)	Trelegy Ellipta
Koszt leków [zł]		707,46
Koszt inkrementalny [zł]		
Parametr	Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	Trimbow (proszek do inhalacji)	Trelegy Ellipta
Koszt leków [zł]		778,74
Koszt inkrementalny [zł]		

Zgodnie z oszacowaniami własnymi analityków Agencji, z perspektywy NFZ

Z perspektywy wspólnej, stosowanie produktu leczniczego Trimbow, proszek do inhalacji

5.4 Komentarz Agencji

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Trimbow, proszek do inhalacji z lekiem Trimbow w postaci innego inhalatora, tj. pMDI, w horyzoncie 90-dniowym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Trimbow, proszek do inhalacji w miejsce preparatu Trimbow pMDI, w perspektywie NFZ przy uwzględnieniu RSS a w perspektywie wspólnej przy uwzględnieniu RSS) w 90-dniowym horyzoncie czasowym.

Głównym ograniczenie analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest fakt, iż w analizie podstawowej dokonano porównania jedynie z lekiem Trimbow, aerozol do inhalacji. Porównanie z pozostałymi komparatorami przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości cechuje się ograniczeniami: zostało przeprowadzone dla średniego ważonego komparatora, co nie pozwala porównać ocenianej interwencji z poszczególnymi komparatorami. Ponadto, nie przedstawiono dowodów na równoważność terapeutyczną ocenianej interwencji z komparatorami testowanymi w ramach analiz wrażliwości, dlatego wybór analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej stanowi ograniczenie. Dodatkowo, założenie, że wnioskowana interwencja zostanie wpisana na listę 65+ jest założeniem konserwatywnym i wnioskodawca przetestował w ramach analizy wrażliwości scenariusz alternatywny. Jednakże, z uwagi na fakt, iż porównania z komparatorami innymi niż lek Trimbow, aerozol do inhalacji zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości, nie przetestowano wariantu zakładającego brak uwzględnienia leku Trimbow na liście 65+.

Przeprowadzone obliczenia własne analityków Agencji, uwzględniające: aktualne dane NFZ, oraz założenie o braku uwzględnienia finansowania leków w ramach listy 65+ (zarówno wnioskowanej technologii i komparatorów). Wyniki wskazują, iż z perspektywy NFZ



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 (AWB) i modelem wnioskodawcy.

6.1 Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Trimbow DPI (beklometazon / formoterol / glikopironium) w dawce 88/5/9 µg) w leczeniu 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Wnioskowana populacja docelowa dla technologii wnioskowanej jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leku Trimbow DPI i z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym (pacjenci dorośli 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).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Trimbow, proszek do inhalacji (Trimbow DPI).

Scenariusz nowy zakłada refundację leku Trimbow DPI w ramach wykazu A1, obejmującego leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, a także refundację w ramach wykazu D2, obejmującego leki wydawane bezpłatnie pacjentom w wieku ≥ 65 lat.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

6.1.2 Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował na podstawie danych epidemiologicznych dla Polski dotyczących liczby chorych na POChP (badanie Global Burden of Disease (GBD), dane za rok 2019) oraz odsetków chorych: z postacią umiarkowaną i ciężką POChP, z eos ≥ 300 kom./µL i odsetków chorych z zaostrzeniami choroby. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Oszacowania wnioskodawcy dot. liczebności populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło
Chorzy na POChP	1 430 280	Epidemiologia GBD 2019
Odsetek POChP umiarkowanego i ciężkiego	80,4%	Boros 2012
Odsetek z eos $\geq$ 300 komórek/ μ L	22%	Yun 2017
Odsetek pacjentów z zaostrzeniami	20,8% - 32,3%	Analizy problemów zdrowotnych, POChP 2013-2018

Natomiast liczebność populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz prognoz wnioskodawcy dotyczących liczby sprzedanych DDD dla produktów leczniczych: Trelegy Ellipta, Trimbow pMDI oraz produktów leczniczych Fostex, w tym Fostex NEXThaler:

- założono, że „rozwój rynku Trimbow Nexthaler będzie taki sam jak trójskładnikowego preparatu Trelegy Ellipta”, „na podstawie danych NFZ określono rozwój rynku Trelegy Ellipta w pierwszych 24 miesiącach od wprowadzenia go na listę refundacyjną”;
- następnie, „na podstawie danych sprzedażowych NFZ (w okresie wrzesień 2019 – kwiecień 2022 preparat był refundowany jedynie w POChP) stworzono dwuletnią prognozę sprzedaży Trimbow pMDI (w dawce 87/5/9 μ g) (kwiecień 2025 – marzec 2027). Na te wyliczenia nałożono prognozę odsetek jaki stanowi Fostex Nexthaler z sumy wszystkich produktów Fostex w pierwszych dwóch latach od wprowadzenia Fostex Nexthaler na listę refundacyjną”.

Ostatecznie, „roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oszacowano na podstawie średniej wartości z powyższych oszacowań”.

W wariancie minimalnym użyto 90%, a w maksymalnym 110% populacji z wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Dawkowanie

Dawkowanie leku Trimbow DPI oraz komparatora oparto na prognozowanej liczbie sprzedanych DDD preparatów opcjonalnych w 2025, 2026 i 2027 roku na podstawie danych sprzedażowych NFZ.

Koszty

Koszty szacowano w oparciu o dane wnioskodawcy, dane z obwieszczenia MZ oraz dane sprzedażowe NFZ.

W przedstawionej analizie uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe koszty (m.in. kosztów monitorowania leczenia, kosztów leczenia działań niepożądanych) uznano za nieróżniące. Szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 2.5, 2.6 i 3 AWB wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania udziałów w rynku wnioskowanej technologii i komparatorów w rozpatrywanych scenariuszach (tj. istniejącym i nowym).

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji wnioskowanej technologii i stosowany jest produkt leczniczy Trimbow pMDI.

Na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz własnych prognoz dotyczących liczby sprzedanych DDD dla produktów leczniczych: Trelegy Ellipta, Trimbow pMDI oraz produktów leczniczych Fostex, w tym Fostex NEXThaler oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym. Natomiast „populacja pacjentów stosujących technologie opcjonalne to populacja oszacowana na podstawie prognozy sprzedaży tych preparatów w 2025, 2026 i 2027 roku pomniejszona o pacjentów stosujących Trimbow NEXThaler”.

Na podstawie powyższych oszacowań, analitycy Agencji przeliczyli udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym i nowym. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Udziały w rynku w analizie podstawowej – obliczenia analityków Agencji na podstawie założeń wnioskodawcy dot. liczby sprzedanych DDD poszczególnych produktów leczniczych

Scenariusz	Produkt leczniczy	I rok	II rok
Istniejący	Trimbow DPI*	0%	0%
	Trimbow pMDI*	100%	100%
Nowy	Trimbow DPI*		
	Trimbow pMDI**		

* Trimbow DPI - proszek do inhalacji, **Trimbow pMDI - aerozol do inhalacji

6.2 Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	52 621 - 81 714	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*liczba pacjentów w ostatnim miesiącu roku, **średnia liczba pacjentów w ciągu roku

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	Perspektywa NFZ z RSS/ bez RSS					
	I rok – warianty			II rok – warianty		
	Minimalny	Prawdopodobny	Maksymalny	Minimalny	Prawdopodobny	maksymalny
Scenariusz istniejący						
Trimbow DPI [mln PLN]	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Komparator [mln PLN]	129,91	129,91	129,91	157,01	157,01	157,01
Koszty sumaryczne [mln PLN]	129,91	129,91	129,91	157,01	157,01	157,01
Scenariusz nowy						
Trimbow DPI [mln PLN]						
Komparator [mln PLN]						
Koszty sumaryczne [mln PLN]						
Koszty inkrementalne						
Trimbow DPI [mln PLN]						
Komparator [mln PLN]						
Koszty sumaryczne [mln PLN]		0,62			2,05	

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ bez RRS wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego,

Koszty inkrementalne z/bez RSS wyniosły w scenariuszu:

- minimalnym
- prawdopodobnym 0,37 mln zł/0,62 mln zł w I roku oraz 1,21 mln zł/2,05 mln zł w II roku refundacji,
- maksymalnym

6.3 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz własnych prognoz dotyczących liczby sprzedanych DDD innych leków stosowanych w leczeniu POChP (tj. produktów leczniczych Trelegy, Trimbow pMDI oraz produktów leczniczych Fostex, w tym Fostex NEXThaler. Arbitralnie założono, iż „rozwój rynku Trimbow Nexthaler będzie taki sam jak trójskładnikowego preparatu Trelegy Ellipta” (założenia tego nie testowano w ramach analizy wrażliwości). W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych źródeł liczebności populacji w scenariuszu nowym.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Horyzont czasowy obejmuje okres 2 lat od momentu objęcia refundacją wnioskowanej interwencji. Jednakże, biorąc pod uwagę, że [REDAKTOWANO] a wnioskowana interwencja byłaby czwartym lekiem w grupie limitowej, wydaje się [REDAKTOWANO]. Tym samym, zdaniem analityków Agencji dwuletni horyzont czasowy jest zbyt krótki, aby uzyskać stabilność rynkową, w związku z czym zasadne byłoby przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego.
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	Jako jedyny komparator przyjęto lek Trimbow pMDI, co nie pokazuje pełnego rynku. Inne komparatory testowano w analizach wrażliwości. Ponadto, przyrosty udziałów rynkowych ocenianej technologii arbitralnie przyjęto na podstawie prognozy sprzedanych DDD będącej średnią z rozwoju rynku preparatu Trelegy oraz z prognozy Trimbow pMDI w dawce 87/5/9 µg, na którą nałożono prognozę odsetek jaki stanowi sprzedaż Fostex NEXThaler na tle wszystkich produktów Fostex w dawce 100/6 µg. Ponadto, założono, że wnioskowana technologia będzie przejmowała wyłącznie udziały leku Trimbow pMDI. Nie uwzględniono, iż może istnieć grupa pacjentów, która aktualnie nie może / nie chce stosować produktu leczniczego Trimbow pMDI, ale mogłaby stosować lek Trimbow w postaci proszku do inhalacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Komparatory przyjęte w analizie podstawowej są zbieżne z komparatorami opisanymi w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej. Jednakże wybór komparatorów jest niepełny, dlatego założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków stanowią ograniczenie AWB. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował zmiany rynkowe uwzględniające inne komparatory.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie przedstawionych dowodów nie da się wiarygodnie określić jakie udziały rynkowe uzyska oceniana interwencja.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Liczba opakowań wyznaczona na podstawie wariantu podstawowego analizy, w I oraz II roku jest spójna z danymi z wniosku. Liczba opakowań przedstawiona we wniosku dla każdego roku refundacji różni się o +10% względem scenariusza minimalnego oraz -10% względem scenariusza maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził oszacowania dla wariantów minimalnego i maksymalnego oraz analizę wrażliwości. We wszystkich scenariuszach testowanych w ramach analizy wrażliwości uwzględniona liczebność populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym była tożsama z liczebnością w analizie podstawowej (tj. nie modyfikowano tego parametru).

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

Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 4 AWB wnioskodawcy) dotyczą niepewności w zakresie:

- „liczebności populacji docelowej, w której zostanie zastosowana wnioskowana technologia. W analizie wykorzystano rozwój rynku preparatu Trelegy oraz prognozę Trimbow pMDI w dawce 87/5/9 µg, na którą nałożono prognozę odsetek jaki stanowi sprzedaż Fostex NEXThaler na tle wszystkich produktów Fostex w dawce 100/6 µg. 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”.
- „wpisania leku na listę 65+. W analizie założono, że preparat Trimbow DPI zostanie wpisany na listę 65+. Wynika to z faktu, że Trimbow pMDI w dawce 87/5/9 µg znajduje się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant, w którym Trimbow DPI nie zostaje wpisany na listę 65+”.
- „odsetka pacjentów 65+, który został wyliczony na podstawie danych pochodzących ze sprawozdania NFZ za okres styczeń-grudzień 2024 [NFZ 12.2024]. Mimo, że dane te w sposób dość precyzyjny określają odsetek pacjentów 65+ to mogą być obarczone błędem”.

Ograniczenia odnalezione przez analityków Agencji:

- Docelowe udziały rynkowe przyjęte przez wnioskodawcę wydają się być zaniżone, biorąc pod uwagę, iż obecnie w grupie limitowej 199.4 znajdują się trzy leki, a wnioskowana interwencja byłaby czwarta.
- Wnioskodawca nie przetestował scenariusza, [redacted]. Z uwagi na propozycję restrykcji wykorzystania per- i polifluoroalkilowych substancji chemicznych (PFAS) na terenie Unii Europejskiej, opublikowaną w 2023 r. przez Europejską Agencję Chemikaliów (ECHA) nie można wykluczyć, iż zastosowanie niektórych leków wziewnych zostanie ograniczone. Biorąc pod uwagę powyższe zasadnym jest uwzględnienie możliwych zmian rynkowych w analizie scenariuszy.
- AWB wnioskodawcy została przeprowadzona wyłącznie z perspektywy NFZ.

Wyniki analiz wrażliwości

W BIA wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki (łącznie 3 scenariusze):

- 1) Scenariusz 1: Trimbow DPI nie zostaje wpisany na listę 65+;
- 2) Scenariusz 2: Trimbow DPI porównywany jest z preparatami trójskładnikowymi: Trimbow pMDI w dawce 87/5/9 µg, Trelegy Eliпта oraz Trixeo Aerosphere (lekami z grupy limitowej 199.4). Populacja osób przyjmujących Trimbow DPI jest tożsama z przedstawioną w analizie podstawowej. Zmienia się jednak odsetek osób wpisanych na listę 65+ i wynosi on 83%, który to został określony na podstawie danych sprzedażowych trzech produktów (a nie tylko Trimbow pMDI w dawce 87/5/9 µg).
- 3) Scenariusz 3: Trimbow DPI porównywany jest z 7 innymi preparatami: Trimbow pMDI w dawce 87/5/9 µg, Trelegy Eliпта Trixeo Aerosphere, Formodual + Seebri Breezhaler, Airiam + Seebri Breezhaler, Fostex + Seebri Breezhaler oraz Fostex Nexthaler + Seebri Breezhaler.

Tabela 30. Wyniki analiz wrażliwości w AWB wnioskodawcy

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Podstawowy				
Scenariusz 1				
Scenariusz 2				
Scenariusz 3				

Obliczenia własne Agencji

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność dotycząca liczebności populacji i udziałów w rynku poszczególnych preparatów, jednakże z uwagi na brak wiarygodnych alternatywnych danych odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trimbow, proszek do inhalacji spowoduje w wariancie z RSS [redacted] zaś w wariancie bez RSS wzrost wydatków o ok. 0,62 mln zł.

W przypadku uwzględnienia wariantów alternatywnych zmianę wnioskowania odnotowano [redacted]

Jako kluczowe ograniczenie analizy należy wskazać niepewność dotyczącą liczby pacjentów, którzy skorzystają z terapii nowym lekiem oraz brak uwzględnienia perspektywy pacjenta w AWB wnioskodawcy.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow w ocenianym wskazaniu, 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/>, <https://awttc.nhs.wales/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Trimbow, NEXThaler, Włączano rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej prezentacji produktu leczniczego Trimbow w postaci proszku do inhalacji.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje: 1 pozytywną, 2 pozytywne z ograniczeniami oraz 1 dokument, w którym zarekomendowano refundację leku Trimbow w leczeniu pacjentów z ciężką postacią POChP oraz nie rekomendowano jego stosowania u pacjentów z umiarkowaną postacią POChP, ze względu niewystarczające korzyści kliniczne dla tej grupy chorych. W rekomendacji pozytywnej (rekomendacja brytyjska) odniesiono się jedynie ogółem do stosowania terapii trójkowej LAMA+LABA+wGKS w leczeniu POChP. Natomiast w rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem wskazano, iż terapię potrójnie skojarzoną należy stosować u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć lub utrzymać odpowiedniej odpowiedzi podczas stosowania terapii podwójnie skojarzonej (LSCMMG 2022) oraz na konieczność obniżenia ceny (NCPE).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Trimbow (proszek do inhalacji)

Organizacja, rok	Produkt leczniczy i wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018 (Wielka Brytania) Zaktualizowane w 2019 r.	Trimbow we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc (ES17)	Przewlekła obturacyjna choroba płuc: beklometazon, formoterol, glikopironium (Trimbow): rekomendacja ES17 z 2018 r. została zaktualizowana i zastąpiona rekomendacją: Przewlekła obturacyjna choroba płuc u pacjentów > 16 r.ż.: rekomendacja NG115 (data ostatniej aktualizacji: 26.07.2019) Rekomendacja pozytywna Szczegóły opisano w rozdziale 3.4.1. niniejszej AWA.
HAS 2023 (Francja)	Trimbow 88 µg/5 µg/9 µg, proszek do inhalacji* , we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)	Rekomendacja: • pozytywna dla ciężkiej POChP • negatywna dla umiarkowanej POChP Komitet HAS wydaje pozytywną opinię w sprawie utrzymania włączenia zarówno do szpitalnej listy, jak i detalicznej listy refundowanych produktów leczniczych zatwierdzonych do stosowania jako leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z ciężką POChP, u których nie można zastosować odpowiedniego leczenia skojarzonego wziewnym kortykosteroidem i długo działającym beta2-agonistą lub skojarzonego długo działającym beta2-agonistą i długo działającym antagonistą receptora muskarynowego. Komitet HAS wydaje negatywną opinię w sprawie włączenia do szpitalnej listy i listy detalicznej refundowanych produktów leczniczych zatwierdzonych do stosowania w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z umiarkowaną POChP, u których nie można zastosować odpowiedniego

Organizacja, rok	Produkt leczniczy i wskazanie	Treść i uzasadnienie
		leczenia skojarzonego wziewnym kortykosteroidem i długo działającym beta2-agonistą lub skojarzonego długo działającego beta2-agonistą i długo działającym antagonistą receptora muskarynowego. <u>Uzasadnienie:</u> - Trimbow (beklometazon / formoterol / glikopirynium) łączy dwa długo działające leki rozszerzające oskrzela, formoterol (LABA) i glikopirynium (LAMA), a także wziewny kortykosteroid, beklometazon (ICS), zalecany w skojarzeniu w leczeniu ciężkiej POChP. Ta potrójna kombinacja o stałej dawce wykazała przewagę w porównaniu z kombinacją LAMA i LABA oraz ICS i LABA w zakresie występowania zaostrzeń, poprawy funkcji oddechowych (FEV1) i jakości życia. Jednakże zaobserwowane różnice były niewielkie. Współczynnik skuteczności/działań niepożądanych jest umiarkowany. - Trimbow jest leczeniem trzeciej linii u pacjentów z ciężką POChP, u których nie można odpowiednio stosować terapii skojarzonej LABA/LAMA lub LABA/ICS. Eskalacja do terapii potrójnej LABA/LAMA/ICS powinna być zarezerwowana dla pacjentów, u których nadal występują zaostrzenia w ramach terapii podwójnie skojarzonej. - Korzyści kliniczne wynikające ze stosowania leku Trimbow pozostają niewystarczające, aby uzasadnić jego finansowanie ze środków publicznych w leczeniu umiarkowanej postaci POChP. - Biorąc pod uwagę wszystkie te elementy, Komitet HAS uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania leku Trimbow (beklometazon/formoterol/glikopirynium) pozostają umiarkowane w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej POChP, u których nie można zastosować odpowiedniego leczenia skojarzonego z wziewnym kortykosteroidem i długo działającym beta2-agonistą lub skojarzonego z długo działającym beta2-agonistą i długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.
NCPE 2023 (Irlandia)	Trimbow**, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie można uzyskać odpowiedniego leczenia za pomocą skojarzenia wziewnego kortykosteroidu (ICS) i długo działającego beta2-agonisty (LABA) lub skojarzenia LABA i długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (LAMA)	Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniami <u>Ograniczenie:</u> - NCPE zaleca, aby lek Trimbow w tym wskazaniu nie podlegał refundacji po podanej cenie. Zalecenie to należy wziąć pod uwagę, mając jednocześnie na uwadze kryteria określone w ustawie o zdrowiu (ceny i dostawa wyrobów medycznych) z 2013 r. <u>Uzasadnienie:</u> - Nie wskazano.
LSCMMG 2022 (Lancashire i Południowa Kumbria, Wielka Brytania)	Trimbow 88 µg/5 µg/9 µg na dawkę, proszek do inhalacji, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką 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	Rekomendacja: zielona (pozytywna) z ograniczeniami <u>Ograniczenie:</u> - Terapię potrójnie skojarzoną należy stosować u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć lub utrzymać odpowiedniej odpowiedzi na odpowiedni cykl terapii podwójnie skojarzonej. <u>Uzasadnienie:</u> - W podwójnie zaślepionym badaniu RCT TRI-D wykazano, że inhalator Trimbow DPI 88/5/9 pod względem czynności płuc jest nie gorszy / nie mniej skuteczny (ang. non-inferiority) w porównaniu z inhalatorem Trimbow pMDI 7/5/9. - Wykazano, iż Trimbow DPI jest nie gorszy / nie mniej skuteczny (ang. non-inferiority) względem inhalatora pMDI w zakresie bezpieczeństwa. - Wskazano na niższe koszty stosowania potrójnego inhalatora niż stosowania kombinacji inhalatorów. - Trimbow DPI stanowi alternatywny potrójny inhalator DPI do leczenia POChP, umożliwia stosowanie jednego urządzenia w całym procesie leczenia, co przyczynia się do uzyskania przez niego zielonej (pozytywnej) rekomendacji.

* Rekomendacja HAS 2023 dotyczy jednocześnie dwóch postaci produktu leczniczego Trimbow: 88 µg/5 µg/9 µg (proszek do inhalacji) oraz Trimbow 87 µg/5 µg/9 µg (roztwór do inhalacji w pojemniku ciśnieniowym).

** W rekomendacji NCPE nie wskazano jakiej postaci leku Trimbow ona dotyczy: proszek do inhalacji / aerozol, czy obu postaci.

Ponadto, na stronie walijskiej agencji AWMSG odnaleziono informację z dnia 19.02.2021 r., że lek Trimbow w postaci proszku do inhalacji nie spełnia kryteriów oceny AWMSG¹⁰.

Komentarz analityka Agencji: w APD wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo rekomendacje szkockie (SMC), niderlandzkie (ZIN) i australijskie (PBS), jednakże odnoszą się one do innej postaci leku Trimbow (aerozol).

¹⁰ <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/beclometasone-formoterol-glycopyrronium-trimbow-nexthaler/>, data dostępu: 15.04.2025 r.; komunikat dotyczył wskazania rejestracyjnego, tj. leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów 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

8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania produktu leczniczego Trimbow 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		
Cypr	Nie dotyczy		
Czechy	Tak		
Dania	Tak		
Estonia	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak		
Francja	Tak		
Grecja	Tak		
Hiszpania	Tak		
Królestwo Niderlandów	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	Nie dotyczy		
Szwecja	Tak		
Węgry	Tak		
Włochy	Tak		

Zgodnie z danymi wskazanymi przez wnioskodawcę produkt leczniczy Trimbow jest refundowany w 18 krajach spośród 30, a

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Trimbow (beklometazon / formoterol / glikopironium), proszek do inhalacji w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wnioskiem została objęta jedna prezentacja:

- Trimbow (beklometazon / formoterol / glikopironium), proszek do inhalacji, 88 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 120 dawek, GTIN 08025153017981

Trimbow było dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji, obie oceny dotyczyły leku w postaci aerozolu wziewnego, lek w postaci proszku do inhalacji nie podlegał ocenie Agencji. Jedna z ocen dotyczyła wskazania: astma, druga: leczenia podtrzymującego u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali objęcie leku refundacją.

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) to heterogenna choroba płuc charakteryzująca się przewlekłym występowaniem objawów ze strony układu oddechowego (duszność, kaszel, odkrztuszanie płwociny i/lub zaostżenia), z powodu nieprawidłowości w drogach oddechowych (zapalenie oskrzeli/zapalenie oskrzelików) i/lub w pęcherzykach płucnych (rozedma płuc), które powodują stałe, często postępujące ograniczenia przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe. POChP jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności na świecie. Występuje u około 10% ogólnej populacji, a jej częstość wzrasta z wiekiem: u osób po 65. roku życia wynosi około 14%, a po 70. roku życia nawet 50%. W Polsce na POChP choruje około dwóch milionów osób.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca przyjął, że jedynym komparatorem jest lek Trimbow w postaci aerozolu do inhalacji.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne (preferencje dotyczące liczby inhalatorów stosowanych jednocześnie opisane w wytycznych GOLD 2025) i obecnie refundowane leki, za podstawowy wybór komparatorów należy uznać trójskładnikowe leki refundowane w grupie limitowej 199.4, tj. produkty lecznicze: Trimbow, aerozol inh., Trelegy Ellipta i Trixeo Aerosphere. Zakładając, że terapia z wykorzystaniem kilku inhalatorów mogłaby być równie efektywna, wybór ten należy poszerzyć co najmniej o dowolny lek z grupy limitowej 199.2 w skojarzeniu z lekiem z grupy limitowej 201.2 oraz o dowolny lek z grupy limitowej 200.1 w skojarzeniu z dowolnym lekiem z grupy limitowej 201.3.

Wnioskodawca podaje, że wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji uzupełnił dowody dla porównania z lekami z grup limitowych 199.4, a także 199.2 oraz 201.2 w zakresie klinicznym i ekonomicznym. Jednakże, przyjęta strategia wyszukiwania dowodów klinicznych sprawiła, że nie odnaleziono badań, umożliwiających porównanie pośrednie z lekami z grupy limitowej 199.4. W analizie ekonomicznej, mimo iż wnioskodawca deklaruje uwzględnienie komparatorów innych niż Trimbow pMDI w ramach analiz wrażliwości, nie przeprowadzono porównania z poszczególnymi komparatorami, a ze średnim komparatorem ważonym, co nie pozwala porównać technologii ze sobą (w ramach analizy ekonomicznej porównano jedynie koszty, mimo iż nie przedstawiono dowodów o braku różnic klinicznych).

Analiza skuteczności

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadził przegląd systematyczny, w wyniku którego włączył do analizy badanie TRI-D, w którym oceniano równowagę dwóch postaci leku Trimbow: aerozolu i proszku do inhalacji.

W badaniu TRI-D oceniono łącznie 11 punktów końcowych. W przypadku dwóch drugorzędowych punktów końcowych wyniki wskazują na IS różnice pomiędzy grupami. Autorzy publikacji wniosują, że skuteczność leku Trimbow, proszek do inhalacji jest porównywalna ze skutecznością leku Trimbow, aerozol do inhalacji.

W ramach przeglądu uzupełniającego wnioskodawca włączył do analizy badanie KRONOS, jednakże z uwagi na to, iż w badaniu KRONOS preparat trójskładnikowy stanowiący interwencję (budezonid / formoterol / glikopironium, 320/ 18/ 9,5 µg) nie odpowiada składem i mocą substancji czynnych żadnemu z możliwych komparatorów, z uwagi na zbyt wysoką dawkę budezonidu odstąpiono od przedstawienia jego wyników w niniejszej AWA.

W ramach dokonanego przeglądu analitycy Agencji odnaleźli publikację Ismaila 2022, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w ramach którego z badaną interwencją porównano łącznie 22 schematy leczenia dwu- i trójkowego w różnych dawkach. Jedno z porównań odnosi się do skuteczności i bezpieczeństwa terapii FF/UMEC/VI 100/62,5/25 (co odpowiada refundowanemu preparatowi Trelegy Ellipta) vs BDP/FOR/GLY 100/6/12,5 (co odpowiada preparatowi Trimbow). Wyniki badania wskazują na IS różnicę na korzyść preparatu Trelegy w zakresie zmiany FEV₁ w 12. tygodniu (MD=46,70; 95%CI 15,21;78,20; p=0,0037).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu TRI-D wykazano brak IS różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy dwoma postaciami preparatu Trimbow. Do najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowanych przez badaczy należą zaostrzenia POChP (ok. 4% pacjentów stosujących DPI) i zapalenia nosogardzieli (ok. 3%). Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 1,1% pacjentów z czego 0,3% dotyczyło zapalenia płuc. Odnotowano jedno zdarzenie związane ze stosowaniem DPI skutkujące koniecznością przerwania terapii.

W badaniu Ismaila 2022 porównano roczne wskaźniki umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń, nie odnotowano IS różnicy między terapią FF/UMEC/VI 100/62,5/25 vs BDP/FOR/GLY 100/6/12,5.

Ograniczenia analizy klinicznej

Do głównych ograniczeń analizy należą zastosowane kryteria selekcji badań. Główny schemat wyklucza odnalezienie badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Trimbow innych niż badanie TRI-D, którego celem była ocena równoważności dwóch postaci farmaceutycznych (proszku do inhalacji i aerozolu do inhalacji). Jeżeli zostałyby włączone inne badania, szansa na znalezienie wspólnych punktów końcowych i przeprowadzenie porównania pośredniego prawdopodobnie byłaby wyższa. Ponadto, odrzucenie badań wtórnych oraz badań retrospektywnych w wyszukiwaniu aktualizującym znacząco zmniejszyło szansę na odnalezienie publikacji, w których opisano porównanie pośrednie leku Trimbow z innymi lekami objętymi refundacją. Efektem tego jest brak badań klinicznych porównujących Trimbow DPI do refundowanych komparatorów i brak badań RWE.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Trimbow, proszek do inhalacji z lekiem Trimbow w postaci innego inhalatora, tj. pMDI, w horyzoncie 90-dniowym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Trimbow, proszek do inhalacji w miejsce preparatu Trimbow pMDI,

w perspektywie NFZ przy uwzględnieniu RSS a w perspektywie wspólnej przy uwzględnieniu RSS w 90-dniowym horyzoncie czasowym.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest fakt, iż w analizie podstawowej dokonano porównania jedynie z lekiem Trimbow, aerozol do inhalacji. Porównanie z pozostałymi komparatorami przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości cechuje się ograniczeniami: zostało przeprowadzone dla średniego ważonego komparatora, co nie pozwala porównać ocenianej interwencji z poszczególnymi komparatorami. Ponadto, nie przedstawiono dowodów na równoważność terapeutyczną ocenianej interwencji z komparatorami testowanymi w ramach analiz wrażliwości, dlatego wybór analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej stanowi ograniczenie. Dodatkowo, założenie, że wnioskowana interwencja zostanie wpisana na listę 65+ jest założeniem konserwatywnym i wnioskodawca przetestował w ramach analizy wrażliwości scenariusz alternatywny. Jednakże, z uwagi na fakt, iż porównania z komparatorami innymi niż lek Trimbow, aerozol do inhalacji zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości, nie przetestowano wariantu zakładającego brak uwzględnienia leku Trimbow na liście 65+.

Przeprowadzone obliczenia własne analityków Agencji, uwzględniające: aktualne dane NFZ, oraz założenie o braku uwzględnienia finansowania leków w ramach listy 65+ (zarówno wnioskowanej technologii i komparatorów). Wyniki wskazują, iż z perspektywy NFZ

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trimbow, proszek do inhalacji spowoduje w wariancie z RSS [REDAKTOWANO] zaś w wariancie bez RSS wzrost wydatków o ok. 0,62 mln zł.

W przypadku uwzględnienia wariantów alternatywnych zmianę wnioskowania odnotowano [REDAKTOWANO]

Jako kluczowe ograniczenie analizy należy wskazać niepewność dotyczącą liczby pacjentów, którzy skorzystają z terapii nowym lekiem oraz brak uwzględnienia perspektywy pacjenta w AWB wnioskodawcy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje: 1 pozytywną, 2 pozytywne z ograniczeniami oraz 1 dokument, w którym zarekomendowano refundację leku Trimbow w leczeniu pacjentów z ciężką postacią POChP oraz nie rekomendowano jego stosowania u pacjentów z umiarkowaną postacią POChP, ze względu niewystarczające korzyści kliniczne dla tej grupy chorych. W rekomendacji pozytywnej (rekomendacja brytyjska) odniesiono się jedynie ogółem do stosowania terapii trójkowej LAMA+LABA+wGKS w leczeniu POChP. Natomiast w rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem wskazano, iż terapię potrójnie skojarzoną należy stosować u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć lub utrzymać odpowiedniej odpowiedzi podczas stosowania terapii podwójnie skojarzonej (LSCMMG 2022) oraz na konieczność obniżenia ceny (NCPE).

10. 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. W tabeli poniżej przedstawiono tylko te aspekty, które nie spełniały wymagań minimalnych, pozostałe kwestie zostały uwzględnione w analizach wnioskodawcy.

Tabela 33. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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).	?	Wybór leku Trimbow, aerozol inhalacyjny jako jedynego komparatora w analizie podstawowej jest niepełny, co zostało szeroko opisane w rozdziale 3.6 niniejszej AWA. W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy porównanie z komparatorami innymi niż w lek Trimbow, aerozol inhalacyjny testowano jedynie jako warianty analizy wrażliwości.
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 [redacted] refundacji. Dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J44.0, J44.1, J44.8, J44.9 stosujących refundowane terapie trójelementowe w 2015 r. wyniosła ok. 41 tys., a w 2017 r. ok. 50 tys. pacjentów rocznie, co stanowi [redacted]. 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.	?	Oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji pacjentów, którzy skorzystają z terapii wnioskowaną interwencją wydaje się zaniżona, biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące liczby sprzedanych opakowań leków refundowanych w grupie limitowej 199.4. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości nie przetestował innych założeń, w tym wariantu [redacted] ani wariantu zakładającego [redacted] co w świetle propozycji restrykcji wykorzystania per- i polifluoroalkilowych substancji chemicznych (PFAS) na terenie Unii Europejskiej, opublikowanej w 2023 r. przez Europejską Agencję Chemikaliów (ECHA) może się wydarzyć.
Analiza wpływu na budżet nie zawiera prawidłowo oszacowanej ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków	?	Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości nie przetestował alternatywnego podejścia.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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.		
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	NIE	Wnioskodawca utrzymał założenia scenariuszy minimalnego i maksymalnego.

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

TRI-D	Beeh KM, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. <i>Comparison of Dry-Powder Inhaler and Pressurized Metered-Dose Inhaler Formulations of Extrafine Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium in Patients with COPD: The TRI-D Randomized Controlled Trial</i> . Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Jan 14;16:79-89. doi: 10.2147/COPD.S291030. PMID: 33488071; PMCID: PMC7814657. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33488071/ data dostępu 07.04.2025 r.
KRONOS 2018	Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ et al. <i>Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial</i> . Lancet Respir Med. 2018 Oct;6(10):747-758. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8. Epub 2018 Sep 16. Erratum in: Lancet Respir Med. 2018 Nov;6(11):e55. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30413-2. Erratum in: Lancet Respir Med. 2019 Feb;7(2):e9. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30006-2. PMID: 30232048. Data dostępu 17.04.2025 r.
Ismaila 2022	Ismaila, A.S., Haeussler, K., Czira, A. et al. <i>Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis</i> . Adv Ther 39, 3957–3978 (2022). https://doi.org/10.1007/s12325-022-02231-0 , data dostępu 17.04.2025 r.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

GOLD 2025	https://goldcopd.org/2025-gold-report/ data dostępu 07.04.2025 r.
CTS 2023	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/24745332.2023.2231451#abstract data dostępu 07.04.2025 r.
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#inhaled-therapy data dostępu 07.04.2025 r.
POCHP w POZ, 2024 r.	https://koordynowana.nfz.gov.pl/wp-content/uploads/2024/02/Wytyczne-konsultantow-krajowych-dot.-POCHP-w-opiece-koordynowanej.pdf data dostępu 07.04.2025 r.
GPAK 2025	https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/copd_guideline_complete.pdf data dostępu 07.04.2025 r.
COPD-X 2024	https://copdx.org.au/wp-content/uploads/2024/11/COPD-X-V2.76_FINAL.pdf data dostępu 07.04.2025 r.
ATS 2020	https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202003-0625ST data dostępu 07.04.2025 r.
LSCMMG 2022	Lancashire & South Cumbria Medicines Management Group. New Medicine Assessment: Trimbow NEXThaler (DPI) 88 micrograms/5 micrograms/9 micrograms per actuation inhalation powder for the maintenance treatment in adult patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are not adequately treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting beta2-agonist or a combination of a long-acting beta2-agonist and a long-acting muscarinic antagonist. https://www.lancashireandsouthcumbriaformulary.nhs.uk/docs/files/Trimbow%20NEXThaler%20NMR%20web%20site.pdf?UNLID=7110551292025415112957 data dostępu: 15.04.2025 r.
HAS 2023	Haute Autorité de Santé (HAS): Assessing Health Technologies. Summary: beclomethasone/formoterol/glycopyrronium TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution for inhalation in a pressurised container; TRIMBOW 88 µg/5 µg/9 µg, powder for inhalation. Reassessment. 1 June 2023. Data dostępu 17.04.2025 r.
NCPE 2023	Beclomethasone dipropionate anhydrous + formoterol fumarate dihydrate + glycopyrronium bromide (Trimbow®). HTA ID: 23033 National Centre for Pharmacoeconomics (data dostępu: 17.04.2025 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Trimbow	Data ostatniej aktualizacji: 9.03.2022
Medycyna pracy 2021-2025	https://npz.net.pl/wp-content/uploads/2022/01/Przewlekla-obturacyjna-choroba-pluc-wytyczne-do-profilaktyki-rozpoznawania-i-powrotow-do-pracy.pdf data dostępu 07.04.2025 r.
Zalecenia PTChP 2012	https://www.copdplatform.com/res/file/national-documents/pol-guidelines.pdf data dostępu 07.04.2025 r.

AWA Trixeo Aerosphere	AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Trixeo Aerosphere (formoterol/glikopironium/budezonid) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS + LABA lub skojarzeniem LABA + LAMA. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4230.9.2022. Data ukończenia: 15 grudnia 2022 r
Sprawozdanie NFZ za okres styczeń-grudzień 2024 r.	https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html data dostępu: 23.04.2025 r.
Sprawozdanie NFZ za styczeń 2025 r.	https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8758.html data dostępu: 23.04.2025 r.
Obwieszczenie MZ	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 data dostępu 15.04.2025 r.
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/trimbow-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf ; data odczytu: 07.04.2025 r.
SRP	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/139/SRP/U_36_420_181001_stanowisko_91_Trimbow_w_ref.pdf ; data odczytu: 07.04.2025 r.
RP	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/139/REK/RP_89_2018_Trimbow.pdf ; data odczytu: 07.04.2025 r.
ICD-10	https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J44.0 , data odczytu: 17.04.2025 r

12. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, wrzesień 2024 r. (aktualizacja marzec 2025 r.)
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. [REDACTED]
[REDACTED], Warszawa, wrzesień 2024 r. (aktualizacja marzec 2025 r.)
- Załącznik 3. Analiza minimalizacji kosztów (ekonomiczna) dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, wrzesień 2024 r. (aktualizacja marzec 2025 r.)
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Trimbow (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny + glikopironium) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej POChP. [REDACTED]
[REDACTED], Warszawa, wrzesień 2024 r. (aktualizacja marzec 2025 r.)
- Załącznik 5. Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań dla leku Trimbow (Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus + Glycopyrronium), proszek do inhalacji, 88 mcg + 5 mcg + 9 mcg, we wskazaniu 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, Warszawa 16.04.2025 r.
- Załącznik 6. Lista leków z grupy limitowej 199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi; we wskazaniu: 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. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 34. Leki z grupy limitowej 199.4 we wskazaniu POChP

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Zawartość opakowania	GTIN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Trimbow , aeroszol inh., roztwór, 87+5+9 µg/dawkę inhalacyjną	Beklometazon+ Formoterol+ Glikopironium	1 poj. a 180 daw.	08025153008156	250,75	270,81	287,06	308,00	308,00	30%	92,40
Trelegy Elippta , proszek do inhalacji, podzielony, 92+55+22 µg/dawkę inhalacyjną	Flutykazon + Umeklidynium + Wilanterol	1 inhalator 30 dawk	05909991350635	190,00	205,20	217,51	235,82	205,33	30%	92,09
Trixeo Aerosphere , aeroszol inh., zawiesina, 5+7,2+160 µg	Formoterol + Glikopironium + Budezonid	1 poj. a 120 daw.	05000456071505	210,75	227,61	241,27	259,58	205,33	30%	115,85

[Źródło: 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]