

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.0.3.2025
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Trimbrow (beklometazon/ formoterol/ glikopironium) w ramach refundacji aptecznej: <i>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.</i>

Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i Deklaracja o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)

DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

Grzegorz Michał Kowalik, [REDACTED]

2. Imię (~~imiona~~) i nazwisko małżonki/~~małżonka~~ osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

3. ~~Imię~~ (imiona) i nazwisko ~~wstępnego~~/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

4. ~~Imię~~ (imiona) i nazwisko ~~zstępnego~~/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

[REDACTED]

B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)

- ☐ kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- ☐ członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;

- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;
- ☒ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

- ☐ nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;
- ☒ zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:
 - ☐ 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - ☐ 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
 - ☐ 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
 - ☐ 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
 - ☐ 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
 - ☒ 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt

1–3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1–3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

.....
.....
.....
.....
.....

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

Przedstawiciel / pracownik wnioskodawcy (Chiesi Poland sp. z o. o.) w przedmiotowym postępowaniu refundacyjnym

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

07.05.2025 Warszawa

Grzegorz Kowalik

(data i miejscowość złożenia deklaracji)

(podpis osoby składającej deklarację)

**2. Część II - Uwagi
ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT**

1. Uwagi

	Uwagi
Rozdz. 4.1.2; str. 26	Dotyczy fragmentu:” 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” Zwracamy uwagę na ogólnikowość i brak zasadności powyższej uwagi. Strategia selekcji nie ograniczała się do badania TRI-D a jedynie ograniczała interwencję do postaci Trimbow DPI. Zwracamy uwagę, że postać pMDI leku Trimbow, która jest odpowiednikiem w zakresie składu dla wnioskowanego Trimbow DPI, jest obecnie refundowana w grupie limitowej 199.4, stąd brak jest uzasadnienia do identyfikacji badań dla tej postaci Trimbow. Jednocześnie, uwaga dotycząca eliminacji opracowań wtórnych i badań retrospektywnych jest niezasadna – odnosi się do identyfikacji klinicznych badań pierwotnych, do których przecież nie należą z definicji opracowania wtórne. Opracowania wtórne były przedmiotem oddzielnej strategii przeszukiwania, podobnie jak analizy efektywności praktycznej, do których m.in. należą analizy retrospektywne. Jednocześnie zwracamy uwagę, że AOTMiT w AWA nie zidentyfikował żadnej dodatkowej publikacji dotyczącej wnioskowanej technologii, co potwierdza właściwą strategię identyfikacji badań w analizie wnioskodawcy. Cytowana w AWA publikacja Ismaila 2022 (przy wszystkich ograniczeniach tej publikacji, co poruszono w dalszej części niniejszych uwag) nie dotyczy Trimbow w postaci DPI a Trimbow w postaci pMDI, a tym samym <u>nie spełnia kryteriów włączenia do analizy.</u>
Rozdz. 4.4; str.38 oraz Rozdz. 9; str.60	Dotyczy fragmentu: „Analitycy 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.” Zwracamy uwagę, że publikacja Ismaila 2022 (przy wszystkich ograniczeniach tej publikacji, co poruszono w dalszej części niniejszych uwag) nie dotyczy Trimbow w postaci DPI a Trimbow w postaci pMDI, a tym samym nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. Analitycy AOTMiT powołując się na analizę Ismaila 2022 zdają się postulować wyższość produktu Trelegy nad Trimbow, co nie znajduje potwierdzenia w świetle dostępnych dowodów. Należy zwrócić uwagę, że

publikacja Ismaila 2022 jest publikacją napisaną na zlecenie producenta leku Trelegy.

Ponadto, na co zwracają uwagę komentarze do tej analizy (Marshall J, Sharma A, Darken P, Ouwers M, Singh B, Tansey-Dwyer D. Letter to the Editor Regarding "Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis". *Adv Ther.* 2023 May;40(5):2549-2555. doi: 10.1007/s12325-023-02491-4. Epub 2023 Apr 1. PMID: 37004641; PMCID: PMC10129921.) **metaanaliza sieciowa (NMA)** przeprowadzona przez Ismaila i wsp. zawiera **ograniczenia w zakresie projektu i sprawozdawczości, które mogą istotnie wpłynąć na wiarygodność wyników i wniosków. Nie uwzględniono w wystarczającym stopniu heterogeniczności między badaniami; przedstawiono jedynie wyniki modelu efektów stałych, co jest sprzeczne z wytycznymi dotyczącymi metodologii NMA w przypadku porównywania badań o dużej heterogeniczności i może prowadzić do mylących rezultatów.**

Ze względu na fundamentalne różnice między badaniami FULFIL i KRONOS oraz obecność jedynego wspólnego komparatora, który wykazał różną skuteczność w obu badaniach, nie powinny one być wykorzystywane jako podstawa do stworzenia połączenia sieciowego umożliwiającego porównanie terapii flutikazonem furoinianem/umeklidynium/wilanterolem (FF/UMEC/VI) z budezonidem/glikopironium/formoterolem fumaranu (BUD/GLY/FOR).

Biorąc pod uwagę te problemy metodologiczne oraz selektywne raportowanie wyników modelu efektów stałych, nie jest zasadne stwierdzenie Ismaila i wsp., że FF/UMEC/VI wykazał statystycznie istotną poprawę w rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w porównaniu z innymi terapiami potrójnymi.

Wyniki i wnioski tej metaanalizy sieciowej są **niezgodne** z dowodami pochodzącymi z **czterech innych opublikowanych NMA** dotyczących terapii potrójnych u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w tym dwóch opracowanych przez **niezależnych badaczy** - które wszystkie zastosowały modele efektów losowych (random effect).

- W publikacji Lee 2021 (Lee HW, Kim HJ, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of efficacy and safety between triple (Inhaled corticosteroid/long-acting muscarinic antagonist/long-acting beta-agonist) therapies in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Respiration.* 2021;100:631–643. doi: 10.1159/000515133) autorzy wnioskuje, że nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach klinicznych, w tym częstości ostrych zaostrzeń oraz ogólnej śmiertelności, pomiędzy różnymi kombinacjami ICS/LAMA/LABA u pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postacią POChP.
- W publikacji Rogliani 2022 (Rogliani P, Ora J, Cavalli F, Cazzola M, Calzetta L. Comparing the efficacy and safety profile of triple fixed-dose combinations in COPD: a meta-analysis and IBiS score. *J Clin Med.* 2022;11:4491. doi: 10.3390/jcm11154491.) autorzy wnioskuje, że wszystkie potrójne leki złożone w jednej postaci są skuteczne i bezpieczne w leczeniu POChP, niezależnie od schematu dawkowania

(dwa razy dziennie vs. raz dziennie), bez istotnych różnic w ryzyku ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zapalenia płuc.

- W publikacji *Ferguson 2020* (*Ferguson GT, Darken P, Ballal S, et al. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate metered dose inhaler (BGF MDI) versus other inhaled corticosteroid/long-acting muscarinic antagonist/long-acting β 2-agonist (ICS/LAMA/LABA) triple combinations in COPD: a systematic literature review and network meta-analysis. Adv Ther. 2020;37:2956–2975. doi: 10.1007/s12325-020-01311-3.*) autorzy wnioskują, że we wszystkich ocenianych wynikach nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy preparatem budezonid/glikopironium/formoterol fumaranu pMDI a innymi potrójnymi terapiami ICS/LAMA/LABA w postaci inhalatorów 3-składnikowych (flutikazon furoinian/umeklidynium/wilanterol oraz beklometazon dipropionian/glikopironium/formoterol fumaranu) czy innymi terapiami łączonymi (preparaty dwu i jednoskładnikowe), dla których dostępne były dane w analizowanej sieci (NMA).
- W publikacji *Bourdin 2021* (*Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, et al. Efficacy and safety of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate versus other triple combinations in COPD: a systematic literature review and network meta-analysis. Adv Ther. 2021;38:3089–3112. doi: 10.1007/s12325-021-01703-z*) autorzy wnioskują, że terapia BUD/GLY/FOR wykazała porównywalną skuteczność względem innych terapii potrójnych ICS/LAMA/LABA, zarówno w postaci stałych dawek, jak i terapii otwartych, w zakresie redukcji częstości zaostrzeń, poprawy czynności płuc, objawów oraz jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężkiej postacią POChP. Profil bezpieczeństwa i tolerancji BUD/GLY/FOR również okazał się porównywalny z innymi potrójnymi terapiami.

W każdej z cytowanych wyżej analiz oceniano wszystkie trzy dostępne w Polsce i refundowane w grupie 199.4 połączenia ICS/LAMA/LABA tj. budezonid/glikopironium/formoterol, beklometazon /glikopironium/formoterol, flutikazon/umeklidynium/wilanterol.

W żadnych zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, co zauważają sami autorzy AWA, żadna z terapii potrójnych nie jest wskazywana jako preferowana.

Jak podkreślił w opinii załączonej do raportu wnioskodawcy [REDAKTOWANE] „podnoszenie kwestii wyższości czy równoważności terapii stosowanych w POChP jest nierozstrzygniętym dotychczas problemem stąd postrzeganym jako kontrowersyjny”.

Jednocześnie zwracamy uwagę, że przedmiotem analizy wnioskodawcy jest lek o tożsamym składzie co lek dostępny i refundowany w grupie limitowej 199.4 (Trimbow pMDI) - jedyną różnicą pomiędzy technologią wnioskowaną a obecnie refundowaną jest postać farmaceutyczna (DPI vs pMDI). Lek ten został zarejestrowany jako tzw. rozwinięcie linii (line extension) dla obecnie refundowanego leku Trimbow pMDI przez Europejską Agencję Leków. Ocena równoważności postaci pMDI i DPI była przedmiotem badania TRI-D.

	Analitycy AOTMiT nie kwestionując wyników badania TRI-D, kwestionują skuteczność i bezpieczeństwo połączenia beklometazon /glikopironium/formoterol, co jest sprzeczne zarówno z dostępnym piśmiennictwem ale również wcześniejszymi AWA dla leków Trimbow, Trelegy i Trixeo a także z faktem, że wszystkie te leki uzyskały pozytywne opinie Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT i są refundowane we wspólnej grupie limitowej 199.4. Przypominamy, że zgodnie z ustawą refundacyjną „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania”. W naszej opinii, ale również w opinii eksperta klinicznego (), którego opinia została załączona do analizy wnioskodawcy, próba rozstrzygnięcia problemu skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowych w procesie wniosku o refundację leku o identycznym składzie jak lek, który jest stosowany i refundowany od kilku lat, jest działaniem pozbawionym wartości dodanej.
Rozdz.9; str.60 oraz Rozdz.3.6 str.26	Dotyczy fragmentu: <i>”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.”</i> oraz <i>„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).”</i> Cytowane wyżej ograniczenie nie jest zgodne ze stanem faktycznym, ponieważ w analizie wnioskodawcy zarówno w wersji analiz przed uwagami minimalnymi jak w wersji po uwagach minimalnych AOTMiT znajdują się scenariusze porównujące wnioskowaną technologię do poszczególnych komparatorów (rozdział 3.1; tabela 6 – scenariusz podstawowy (porównanie do Trimbow pMDI) oraz scenariusze analizy wrażliwości (rozdział 3.2; tabela 7) E i F odpowiednio dla porównania z Trelegy i Trixeo. Poza tym dostępne są jeszcze porównania z preparatami BDP/FF+G podawanymi w 2 inhalatorach (scenariusze H i I). W sumie w zakresie potencjalnych komparatorów w analizie przedstawiono 8 scenariuszy, w tym 3 porównujące się bezpośrednio z preparatami Trimbow pMDI, Trelegy i Trixeo ((rozdział 3.1-3.2; tabela 6 i 7).
Rozdz. 6.3; str.53	Dotyczy uwagi <i>„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.”</i>

	Zwracamy uwagę, że z analogiczną sytuacją jak w przypadku wnioskowanego leku mieliśmy do czynienia odnośnie preparatów leku Fostex. Jednocześnie można historycznie obserwować rozwój rynku jedyne DPI w grupie 199.4 (Trelegy Ellipta). Obserwacje dla obu wyżej wymienionych leków zostały uwzględnione w analizie. Naszym zdaniem nie jest zasadne przyjęcie założenia o znacznie wyższej niż szacowana liczebności populacji, w której lek będzie stosowany. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, w 1. roku refundacji przewiduje się, że lek będzie stosowało od [REDACTED] pacjentów a w 2. roku od [REDACTED] pacjentów, co stanowi [REDACTED] populacji kwalifikowanej do terapii 3-lekowej. Mając na uwadze, że wnioskowana technologia stanowić ma 4 preparat refundowany w leczeniu POChP w grupie 199.4, przyjęte założenia wydają się być jak najbardziej uzasadnione. Jednocześnie, zwracamy uwagę, że liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych sprzedażowych, które w tym przypadku, mając na uwadze wnioskowane wskazanie oraz dostępność historycznych danych dotyczących rozwoju rynku dla podobnych leków wydają się znacznie bardziej wiarygodne niż szacunki oparte na danych epidemiologicznych. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na opinię eksperta klinicznego cytowanego w AWA, który ocenił liczebności populacji, która mogłaby stosować ocenianą interwencję, na (cyt.): „w I roku będzie to kilkaset osób, a w II kilka tysięcy”.
Rozdz. 6.3; str.53 oraz Rozdz.9; str.61	Dotyczy uwagi „AWB wnioskodawcy została przeprowadzona wyłącznie z perspektywy NFZ.” oraz „Jako kluczowe ograniczenie analizy należy wskazać (...) brak uwzględnienia perspektywy pacjenta w AWB wnioskodawcy” Zwracamy uwagę, że zgodnie z rozporządzeniem MZ dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu AWB to analiza wpływu na budżet <u>podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</u>. W przypadku leków refundowanych na liście aptecznej <u>podmiotem zobowiązanym do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest NFZ</u>.
Rozdz. 6.3; str.53	Dotyczy uwagi: „Wnioskodawca nie przetestował scenariusza, w którym wnioskowana interwencja mogłaby przejąć 100% udziału w rynku leku Trimbaw w postaci aerozolu. 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.”

	Zwracamy uwagę, że nie jest zasadne wnioskowanie, że preparat DPI przejmie 100% udziałów w rynku gdyż: - takie zjawisko, wg naszej wiedzy, nie zostało dotychczas zaobserwowane w historii rozwoju rynku leków wziewnych stosowanych w POChP w Polsce. - cytowane przez AOTMiT ograniczenia dotyczące PFAS są przedmiotem propozycji a nie obowiązujących regulacji prawnych - grupa Chiesi opracowuje nowy propelent HFA 152 A, o znikomym potencjale cieplarnianym, który nie jest zaliczany do PFAS - aerozole z nowym propelentem zostaną wprowadzone na rynek europejski w po ich zatwierdzeniu przez właściwe organy regulacyjne. Mając na uwadze powyższe rozpatrywanie ww. scenariusza nie jest zasadne.
Rozdz.3.6 str.26	Dotyczy uwagi: „przyjęta strategia wyszukiwania dowodów klinicznych sprawiła, że nie odnaleziono badań, umożliwiających porównanie pośrednie z lekami z grupy limitowej 199.4” Powyższe stwierdzenie nie jest zgodne ze stanem faktycznym. W toku strategii przeszukiwania zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne (KRONOS, FULFIL, ETHOS i TRINITY) potencjalnie pozwalające na porównanie pośrednie z preparatem Trimbow DPI. Analiza charakterystyki demograficznej, metodyki badania, w tym przede wszystkim punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach, wykazała, że z wyjątkiem 1 punktu końcowego z badania KRONOS, nie ma możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego. Potwierdzeniem tego faktu jest brak opublikowanych analiz wtórnych dla Trimbow DPI oraz przede wszystkim fakt, że analitycy AOTMiT również nie zidentyfikowali takich danych i nie przeprowadzili tym samym alternatywnych obliczeń w stosunku do analizy wnioskodawcy. Cytowana w kilku miejscach AWA analiza wtórna Ismaila 2022, której wartość naukowa jest dyskusyjna, nie dotyczy Trimbow DPI.
Rozdz.3.6 str.26	Dotyczy uwagi: „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.” Zwracamy również uwagę, że mając na uwadze skład wnioskowanego leku tj: • wziewny kortykosteroid w średniej dawce (beklometazon) • wziewny lek beta-2-adrenergiczny o długim działaniu (formoterol) • wziewny lek antycholinergiczny o długim działaniu (glikopironium) wskazane przez analityków AOTMiT preparaty z grup limitowych: • 200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole); • 201.3 (wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu

	produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu). - nie mogą stanowić technologii opcjonalnych ze względu różny od wnioskowanego skład (brak preparatu beklometazonu w grupie 200.1 i brak preparatu zawierającego w składzie formoterol i glikopironium w grupie 201.3). Jednocześnie zwracamy uwagę, że we wcześniejszych analizach dla 2 spośród 3 leków refundowanych w grupie limitowej 199.4 – Trimbow pMDI i Trixeo, preparaty z grup wymienionych przez AOTMiT (200.1 i 201.3) nie stanowiły komparatorów w analizach. W obu przypadkach zarówno Rada Przejrzystości jak Prezes AOTMiT nie zakwestionował wyboru komparatorów. Mając na uwadze, że wnioskowana technologia jest lekiem o identycznym składzie jak refundowany już produkt Trimbow pMDI, wskazywane przez AOTMiT podejście odnośnie porównywania się ze wszystkim lekami wziewnymi jest podejściem niezrozumiałym i wydaje się nieadekwatnym do wagi wniosku refundacyjnego jak też naszym zdaniem wydaje się być sprzeczne z zasadą równego traktowania podmiotów. Warto podkreślić, że EMA zarejestrowała Trimbow DPI jako tzw. line extension dla produktu Trimbow pMDI – tj. w zakresie właściwości farmakokinetycznych, skuteczności i bezpieczeństwa postaci DPI zaakceptowane zostały materiały przedłożone w trakcie rejestracji produktu Trimbow pMDI (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trimbow-h-c-4257-x-0012-epar-assessment-report-extension_en.pdf).
Rozdz. 5.3.1; str.45 oraz Rozdz. 5.4; str.47	Dotyczy fragmentu: „(...), nie przetestowano wariantu zakładającego brak uwzględnienia leku Trimbow na liście 65+.” Powyższa uwaga nie jest zgodna ze stanem faktycznym – w analizie wnioskodawcy znajduje się wariant zakładający brak uwzględnienia leku Trimbow na liście 65+ (scenariusz B analizy wrażliwości – patrz. Rozdział 3.2, tabela 7)
Rozdz. 5.3.4; str.46	Dotyczy założenia przyjętego w obliczeniach własnych AOTMiT: „brak finansowania leków w ramach listy 65+ (zarówno wnioskowanej technologii i komparatorów).” Przyjęte założenie w odniesieniu do komparatorów nie jest zgodne ze stanem faktycznym – tj. wszystkie uwzględnione w analizie komparatory są finansowane w ramach listy 65+. Tym samym obliczenia własne AOTMiT są naszym zdaniem obarczone błędną wyceną komparatorów - dla perspektywy NFZ koszt komparatorów jest zaniżony w stosunku do rzeczywistego.
Rozdz. 6.3; str. 52	Dotyczy fragmentu: „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

	<i>produktu leczniczego Trimbow pMDI, ale mogłaby stosować lek Trimbow w postaci proszku do inhalacji.”</i> Powyższa uwaga nie jest zgodna ze stanem faktycznym – w scenariuszach analizy wrażliwości analizy wnioskodawcy (rozdz. 3.2.2 i 3.2.3) znajdują się szacunki, w których lek Trimbow DPI przejmuję udziały: Trimbow pMDI w dawce 87/5/9 µg, Trelegy Ellipta oraz Trixeo Aerosphere (scenariusz II) lub Trimbow pMDI w dawce 87/5/9 µg, Trelegy Ellipta, Trixeo Aerosphere, Formodual + Seebri Breezhaler, Airiam + Seebri Breezhaler, Fostex + Seebri Breezhaler oraz Fostex Nextha-ler + Seebri Breezhaler (scenariusz III).
--	---

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 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 (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkował nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator

powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.);

- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
- 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.);
- 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
- 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
- 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
- 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej