

Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku

Liek, ktorý svojou charakteristikou nepatrí do žiadnej referenčnej skupiny zaradenej v zozname kategorizovaných liekov

Typ žiadosti A1N

Časť A Údaje o žiadateľovi

1. Držiteľ registrácie:

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Chiesi Farmaceutici S.p.A.**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Via Palermo 26/A, Parma, 43122, Taliansko**

2. Splnomocnený zástupca držiteľa registrácie (ak je určený):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Chiesi Slovakia s.r.o.,**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Kovová 24, Bratislava, 821 06,
Slovenská republika**

3. Osoba oprávnená konať za držiteľa registrácie:

Meno a priezvisko: **Katarína Prochotska**
E-mailová adresa: **cn@chiesi.com**
Telefónne číslo (pevná linka, mobil): **0915716581**

Časť B Údaje o lieku

1. Kód ŠÚKL-u, názov lieku, lieková forma, cesta podania, veľkosť balenia a sila:

6964D, Trimbaw 172 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale, sol inh 1x120 dávok/172 µg/5 µg/9 µg (inh.AI)

2. ATC kód liečiva: R03AL09

3. Identifikácia lieku uvedením položky alebo podpoložky colného sadzovníka: 30043200

4. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku s uvedením všetkých v ňom obsiahnutých liečiv:

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 172 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 200 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramu glykopyróniumbromidu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Trimbaw obsahuje 8,856 mg etanolu na jednu dávku.

Zoznam pomocných látok:

bezvodý etanol	
kyselina chlorovodíková	
norflurán (hnačí plyn)	
5. Typ lieku:	
<input checked="" type="checkbox"/> ORIGINÁLNY LIEK	
<input type="checkbox"/> 1. GENERICKÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 2. GENERICKÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 3. GENERICKÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 1. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 2. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 3. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
6. Registračné číslo:	EU/1/17/1208/007
<i>Dátum ukončenia platnosti rozhodnutia o registrácii lieku:</i>	Nie je uvedené
7. Návrh úradne určenej ceny lieku (cena od výrobcu alebo dovozcu):	47,15 €
8. Prepočet navrhovanej úradne určenej ceny na maximálnu cenu lieku vo verejnej lekárni:	59,59 €

Časť C	Štandardná dávka liečiva (ŠDL)
1. Veľkosť dennej definovanej dávky (DDD) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	Nie je určená
2. Návrh veľkosti ŠDL:	4 DF
3. Počet navrhovaných ŠDL v jednom balení lieku:	30
4. Odôvodnenie návrhu štandardnej dávky liečiva, ak sa návrh odlišuje od dennej definovanej dávky liečiva určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	
Veľkosť ŠDL je navrhnutá v súlade s § 3 ods. 1, písm. b) vyhlášky 280/2022. Odporúčanou (aj maximálnou) dávkou podľa SPC sú dve inhalácie dvakrát denne (t.j. 4 DF).	

Časť D	Návrh zaradenia lieku v zozname kategorizovaných liekov
1. Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek: 48,87 EUR	
KC: 59,59 eur UZP: 48,87 eur UZP2: 1,629 eur DOP: 10,72 eur	
2. Odôvodnenie návrhu maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek:	
Na základe farmakoekonomickej analýzy vykonanej v súlade s požiadavkami zákona 363/2011 a vyhlášok 422/2011 a 280/2022 je navrhovaná výška úhrady nákladovo efektívnou, resp. náklady šetriacou liečebnou alternatívou v porovnaní s relevantným komparátorom.	
3. Návrh indikačného obmedzenia:	
Hradenú liečbu môže indikovať alergológ alebo pneumológ pri ťažkej perzistujúcej nekontrolovanej astme, pri ktorej sa liečbou inhalačnými kortikosteroidmi a inhalačnými beta-2 agonistami nedosiahla adekvátna kontrola astmy s výskytom 1 alebo viac exacerbácií za posledných 12 mesiacov.	
4. Návrh preskripčného obmedzenia na špecializačný odbor lekára alebo zubného lekára: ALG, TRN	
5. Návrh obmedzenia úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas: NIE	

Časť E**Úradne určená cena lieku v iných členských štátoch EÚ**

Uvádza sa v príslušnej národnej mene. Platí, že ak sa v členskom štáte nenachádza úradne určená cena lieku totožnej veľkosti balenia, ako je veľkosť balenia lieku, ktorého európska referenčná cena sa určuje, tak sa uvedie úradne určená cena, veľkosť a jednotková cena toho balenia, ktoré má po prepočte najnižšiu jednotkovú cenu v zmysle § 2 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z.

Prepočet cien na menu euro sa vykoná na základe kurzu vypočítaného ako aritmetický priemer denných referenčných výmenných kurzov vyhlásených Európskou centrálnou bankou za obdobie dvanástich mesiacov predchádzajúcich mesiacu, v ktorom sa žiadosť podáva.

Členský štát	Úradne určená cena lieku	Prepočet na jednotkovú cenu lieku	Veľkosť balenia/počet kusov v balení
Belgicko	48,44 EUR	EUR	
Bulharsko	BGN EUR	EUR	
Česká republika	CZK EUR	EUR	
Cyprus	EUR	EUR	
Dánsko	410,00 DKK 55,11 EUR	EUR	
Estónsko	EUR	EUR	
Fínsko	55,54 EUR	EUR	
Francúzsko	46,50 EUR	EUR	
Grécko	EUR	EUR	
Holandsko	65,34 EUR	EUR	
Chorvátsko	HRK EUR	EUR	
Írsko	EUR	EUR	
Litva	EUR	EUR	
Lotyšsko	EUR	EUR	
Luxembursko	48,44 EUR	EUR	
Maďarsko	HUF EUR	EUR	
Malta	EUR	EUR	
Nemecko	67,81 EUR	EUR	
Poľsko	PLN EUR	EUR	
Portugalsko	EUR	EUR	
Rakúsko	EUR	EUR	
Rumunsko	RON EUR	EUR	
Slovinsko	46,50 EUR	EUR	
Španielsko	48,50 EUR	EUR	
Švédsko	545,00 SEK 51,91 EUR	EUR	
Taliansko	EUR	EUR	

Európska referenčná cena lieku

47,15 EUR

Časť F**Zoznam členských štátov EÚ, v ktorých má liek úradne určenú cenu spolu s uvedením overiteľných zdrojov údajov o cene lieku podľa § 94 ods. 8 zákona**

Vypĺňa sa, ak ide o liek podľa § 16 ods. 7 zákona, t.j. ak predmetom žiadosti je originálny liek a v žiadnom členskom štáte EÚ nie sú registrované lieky iných držiteľov registrácie, ktoré by sa vyznačovali rovnakou kombináciou liečiva, liekovej formy a množstva liečiva v jednej dávke lieku.

Na účely preukazovania úradne určenej ceny originálneho lieku podľa § 16 ods. 7 zákona sa na počet kusov liekovej formy v balení lieku neprihliada.

- | | |
|------------------|--------------------------|
| 1. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 2. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 3. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 4. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 5. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |

Časť G**Suma úhrad zdravotných poisťovní**

V zmysle § 10 ods. 3 písm. i) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 12 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

113 049 €

V zmysle § 10 ods. 3 písm. i) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 24 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

476 143 €

V zmysle § 10 ods. 3 písm. i) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 36 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

1 114 272 €

	Balenia	Úhrada
Prvých 12 M (06/23-05/24)	2 313	113 049 €
Ďalších 12 M (06/24-05/25)	7 430	363 094 €
Ďalších 12 M (06/25-05/26)	13 058	638 129 €
24 M (06/23-05/25)	9743	476 143 €
36 M (06/23-05/26)	22 801	1 114 272 €

Časť H**Zmluva so zdravotnou poisťovňou**

ÁNO

NIE

Príloha č.1 Údaje o účinnosti lieku podložené výsledkami klinických skúšok

TRIMBOW 172/5/9 µg (BEKLOMETAZÓN DIPROPIONÁT/FORMOTEROL FUMARÁT/ GLYKOPYRÓNIIUM BROMID)

- *Liek Trimbow 172/5/9 µg je indikovaný ako udržiavacia liečba astmy dospelým pacientom s ochorením nedostatočne kontrolovaným udržiavacou liečbou kombináciou dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu a vysokou dávkou inhalačného kortikosteroidu, u ktorých sa vyskytla jedna alebo viac exacerbácií astmy počas predchádzajúceho roka.*
- Trimbow 172/5/9 obsahuje beklometazóndipropionát, formoterol a glykopyrónium vo forme roztoku, výsledkom čoho je extra jemný aerosól.
- Aerosólové častice lieku Trimbow 172/5/9 sú v priemere oveľa menšie ako častice podávané prípravkami, ktoré nie sú označené ako extra jemné. V prípade beklometazóndipropionátu to má za následok silnejší účinok ako v prípade prípravkov s distribúciou častíc, ktoré nie sú extra jemné.
- **Účinnosť a bezpečnosť lieku Trimbow s dvoma odlišnými dávkami ICS bola preukázaná v klinických štúdiách TRIMARAN (odmeraná dávka 100 µg podaná dávka 87 µg – stredná dávka ICS [beklometazónu], liek je už zaradený v ZKL) a TRIGGER (odmerná dávka 200 µg podaná dávka 172 µg – vysoká dávka ICS [beklometazónu], predmet tejto žiadosti).**
- Štúdia TRIMARAN porovnávala účinnosť a bezpečnosť lieku Trimbow s obsahom strednej dávky ICS (100/6/12,5 µg – ekvivalent lieku Trimbow 87/5/9 µg) s liekom Foster (fixná kombinácia beklometazónu a formoterolu) s obsahom strednej dávky ICS (100/6 µg).
- **Štúdia TRIGGER porovnávala účinnosť a bezpečnosť lieku Trimbow s obsahom vysokej dávky ICS (200/6/12,5 µg) s liekom Foster (fixná kombinácia beklometazónu a formoterolu) s obsahom vysokej dávky ICS (200/6 µg), resp. s kombináciou lieku Foster 200/6 µg a tiotrópia.**
- **Vzhľadom na to, že predmetom tohto rozboru je liek Trimbow 172/5/9, sú ďalej popisované iba výsledky štúdie TRIGGER.**
- V porovnaní s fixnou kombináciou ICS/LABA (Foster 200/6 µg) preukázal liek Trimbow 172/5/9 štatisticky významný prínos v primárnom (FEV₁) a sekundárnych koncových ukazovateľoch a v porovnaní s kombináciou LABA a vysokej dávky ICS (Foster 200/6 µg) a v porovnaní s kombináciou ICS/LABA a tiotrópia preukázal podobnú účinnosť a bezpečnosť.
- Liek Trimbow 172/5/9 predstavuje ďalšiu liečebnú alternatívu pre pacientov s ťažkou perzistujúcou astmou, u ktorých ochorenie nie je kontrolované kombináciou LABA a vysokej dávky ICS a u ktorých sa za posledných 12 mesiacov vyskytla aspoň 1 exacerbácia.

V zmysle SPC je liek Trimbow 172/5/9 µg (v štúdi TRIGGER uvádzaný ako odmeraná dávka 200/6/12,5 µg, tabuľka nižšie) indikovaný ako udržiavacia liečba astmy dospelým pacientom s ochorením nedostatočne kontrolovaným udržiavacou liečbou kombináciou dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu a vysokou dávkou inhalačného kortikosteroidu, u ktorých sa vyskytla jedna alebo viac exacerbácií astmy počas predchádzajúceho roka.

Tabuľka 1: Liek Trimbow 172/5/9 podaná vs. odmeraná dávka

	Podaná dávka*	Odmeraná dávka**
Beklometazóndipropionát	172 µg	200 µg
Dihydrát formoteroliumfumarátu	5 µg	6 µg
Glykopyrónium (glykopyróniumbromid)	9 (11) µg	10 (12,5) µg

* dávka uvoľnená cez náustok (označenie sily v ZKL); ** dávka uvoľnená cez ventil (používaná ako referenčná dávka v klinickej štúdi TRIGGER)

Trimbow 172/5/9 obsahuje beklometazónidipropionát, formoterol a glykopyrónium (BDP/FF/G) vo forme roztoku, výsledkom čoho je extra jemný aerosól so strednou hodnotou aerodynamického priemeru častíc (mass median aerodynamic diameter, MMAD) približne 1,1 mikrometrov a spoločnou depozíciou troch zložiek. **Aerosólové častice lieku Trimbow 172/5/9 sú v priemere oveľa menšie ako častice podávané prípravkami, ktoré nie sú označené ako extra jemné. V prípade beklometazónidipropionátu to má za následok silnejší účinok ako v prípade prípravkov s distribúciou častíc, ktoré nie sú extra jemné (1).**

Účinnosť a bezpečnosť lieku Trimbow s dvoma odlišnými dávkami ICS (stredná a vysoká dávka) boli hodnotené v dvoch rozsiahlych pivotných klinických štúdiách fázy III, do ktorých bolo zaradených viac ako 2 500 pacientov s astmou nekontrolovanou strednými a vysokými dávkami inhalačného kortikosteroidu (ICS) v kombinácii s dlhodobou pôsobiacimi β_2 agonistami (LABA).

TRIMARAN bola klinická štúdia porovnávajúca liek Trimbow s obsahom strednej dávky ICS (100/6/12,5 μg) s liekom Foster (100/6 μg), každá podávaná ako dve inhalácie dvakrát denne (BID) **(2) (pozn. liek Trimbow so strednou dávkou ICS je zaradený v ZKL a hrađený v liečbe astmy).**

TRIGGER bola klinická štúdia porovnávajúca liek Trimbow s obsahom vysokej dávky ICS (200/6/12,5 μg) s liekom Foster (200/6 μg) dve inhalácie BID, resp. s liekom Foster (200/6 μg) dve inhalácie BID spolu s pridaným liekom Spiriva Respimat (2,5 μg - tiotrípium) dve inhalácie raz denne (OD) **(2).**

Primárnym cieľom oboch štúdií bolo preukázať superioritu lieku Trimbow v porovnaní s liekom Foster (200/6 μg) v zmysle zmeny núteného výdychového objemu za 1 sekundu (FEV_1) na začiatku štúdie pred podaním lieku a v 26. týždni a redukcie miery stredne ťažkých a ťažkých astmatických exacerbácií počas 52 týždňov liečby.

Vzhľadom na to, že predmetom tohto farmako-ekonomického rozboru je liek Trimbow 172/5/9 (v klinických textoch uvedený ako 200/6/12,5 μg) s obsahom vysokej dávky ICS, v nasledujúcom texte sú interpretované primárne výsledky štúdie TRIGGER. Obe štúdie sú detailnejšie popísané v časti 11 tohto rozboru.

Zmena núteného výdychového objemu za 1 sekundu (FEV_1) na začiatku štúdie TRIGGER pred podaním lieku a v 26. týždni bola signifikantne vyššia u pacientov liečených liekom Trimbow 200/6/12,5 μg v porovnaní s liekom Foster 200/6 μg . V prípade porovnania lieku Trimbow 200/6/12,5 a kombinácie Foster 200/6 μg + TIO sa nepozoroval signifikantný rozdiel (2).

U všetkých troch liečebných ramien bol pozorovaný štatisticky významný nárast FEV_1 pred podaním dávky na začiatku štúdie s upravenou priemernou zmenou na úrovni 0,229 L (95 % CI: 0,196 – 0,363) pre liek Trimbow 200/6/12,5 μg , 0,157 L (95 % CI: 0,123 – 0,190) pre liek Foster 200/6 μg a 0,274 L (95 % CI: 0,227 – 0,321) pre liek Foster 200/6 μg v kombinácii s TIO 2,5 μg (všetky rozdiely sú na úrovni $p < 0,001$; tabuľka nižšie). Porovnanie lieku Trimbow 200/6/12,5 μg vs. Foster 200/6 μg bolo štatisticky významné v prospech lieku Trimbow 200/6/12,5 μg s upravenou priemernou zmenou 0,073 L (95 % CI: 0,026 – 0,120; $p = 0,003$). Primárny cieľ štúdie bol tak splnený. Upravený priemerný rozdiel medzi liekom Trimbow 200/6/12,5 μg a Foster 200/6 μg + TIO 2,5 μg nebol štatisticky signifikantný (-0,045 L [95 % CI: -0,130 – 0,013; $p = 0,125$]).

Tabuľka 2: Zmena FEV_1 pred podaním dávky na začiatku štúdie a v 26. týždni štúdie TRIGGER (ITT)

	Trimbow 200/6/12,5 μg, N=551	Foster 200/6 μg, N=547	Foster 200/6 μg +TIO 2,5 μg, N=275
Priemer najmenších štvorcov, litre (95 % CI)	0,229 (0,196 – 0,263)	0,157 (0,123 – 0,190)	0,274 (0,227 – 0,321)
Upravený priemerný rozdiel	0,073 (0,026 – 0,120), $p = 0,003$		-0,045 (-0,103 – 0,013), $p = 0,125$

ITT- intent-to-treat populácia; N- počet; CI- interval spoľahlivosti; TIO- tiotrípium

V 52. týždni štúdie TRIGGER bola pozorovaná numerická redukcia miery výskytu stredne ťažkej a ťažkej exacerbácie spojenej s astmou v prospech lieku Trimbow 200/6/12,5 μg v porovnaní s liekom Foster 200/6 μg aj s kombináciou Foster 200/6 μg + TIO (2).

Liečba liekom Trimbow 200/6/12,5 µg viedla k 12,0 % redukcii ročnej miery výskytu stredne ťažkej a ťažkej exacerbácie súvisiacej s astmou v porovnaní s liečbou liekom Foster 200/6 µg, hoci upravená miera pomerov nebola štatisticky významná (RR: 0,880; 95 % CI: 0,751 – 1,030; p=0,110, tabuľka nižšie). Proporcia pacientov so stredne ťažkou a ťažkou exacerbáciou a počet týchto udalostí boli nižšie u pacientov liečených liekom Trimbow 200/6/12,5 µg (56,6 % a 990 udalostí) v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg (63,7 % a 1 091 udalostí). Tento rozdiel sa prejavil v nižšej upravenej miere výskytu exacerbácie na pacienta za rok pri liečbe liekom Trimbow 200/6/12,5 µg (1,73) v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg (1,96). Superiorita lieku Trimbow 200/6/12,5 µg nad liekom Foster 200/6 µg v zmysle miery výskytu exacerbácie sa preto nepreukázala. V prípade porovnania s kombináciou Foster 200/6 µg + TIO sa nepozoroval štatisticky významný rozdiel.

Tabuľka 3: Redukcia miery výskytu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií súvisiacich s astmou v štúdiu TRIGGER v 52. týždni (ITT)

	Trimbow 200/6/12,5 µg, N=571	Foster 200/6 µg, N=571	Foster+TIO 2,5 µg, N=287
Počet exacerbácií	990	1 091	440
Podiel pacientov s exacerbáciami	323 (56,6 %)	364 (63,7 %)	162 (56,4 %)
Upravená miera výskytu (pacient/rok)	1,726	1,963	1,613
Upravená miera pomerov výskytu Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg	0,880 (95 % CI: 0,751 – 1,030), p=0,110		
Upravená miera pomerov výskytu Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg +TIO	1,070 (95 % CI: 0,878 – 1,303), p=0,502		

ITT- intent-to-treat populácia; N- počet; CI- interval spoľahlivosti; TIO- tiotrópium

V štúdiu TRIGGER bolo v skupine s liekom Trimbow 200/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg pozorované štatisticky významné predĺženie času do výskytu prvej stredne ťažkej a ťažkej exacerbácie (2).

Čas do výskytu prvej stredne ťažkej alebo ťažkej exacerbácie sa štatisticky významne predĺžil pri použití lieku Trimbow 200/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg (HR 0,799; 95 % CI: 0,688 – 0,929, p= 0,003) počas celej štúdie (52 týždňov). Čas do výskytu prvej stredne ťažkej alebo ťažkej exacerbácie pri lieku Trimbow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg bol porovnateľný a rozdiely medzi nimi neboli štatisticky významné (HR 0,973; 95 % CI: 0,805 – 1,175, p= 0,777).

Čas do výskytu ťažkej exacerbácie v poolovanej analýze sa štatisticky významne predĺžil v prospech lieku Trimbow 200/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg (HR 0,788; 95 % CI: 0,656 – 0,946; p= 0,011) počas celého trvania štúdie (52 týždňov).

Tabuľka 4: Výsledky sekundárnych koncových ukazovateľov štúdie TRIGGER (ITT)

	Trimbow 200/6/12,5 µg	Foster 200/6 µg	Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg
Čas do výskytu prvej stredne ťažkej alebo ťažkej exacerbácie			
Počet pacientov	571	571	287
HR Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg	0,799; 95 % CI (0,688, 0,929); p=0,003		0,973; 95 % CI (0,805, 1,175); p=0,777
Čas do výskytu prvej ťažkej exacerbácie v poolovanej analýze štúdie TRIMARAN a TRIGGER			
Počet pacientov	1 146	1 145	NR
HR Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg	0,788; 95 % CI (0,656, 0,946); p=0,011		NR

HR- Pomer rizík; ITT- intent-to-treat populácia; CI- interval spoľahlivosti;; TIO- tiotrópium; NR- neuvádza sa (not reported)

V štúdiu TRIGGER dosiahli pacienti liečení liekom Trimbow 200/6/12,5 µg štatisticky signifikantné zlepšenie nárastu vrcholu $_{0-3h}$ FEV₁ v porovnaní so skupinou pacientov liečených liekom Foster 200/6 µg (2).

Štatisticky významný nárast vrcholu $_{0-3h}$ FEV₁ bol pozorovaný u pacientov liečených liekom Trimbow 200/6/12,5 µg, s upravenou priemernou zmenou v porovnaní s hodnotou na začiatku štúdie na úrovni 0,522 L (95 % CI: 0,488 – 0,556; p<0,001), liekom Foster 200/6 µg 0,417 L (95 % CI: 0,383 – 0,451; p<0,001) a liekom Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg 0,555 (95 % CI: 0,507 – 0,603; p<0,001). Upravený priemerný rozdiel (95 % CI) medzi liečebnými ramenami lieku Trimbow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg bol štatisticky významný v prospech lieku Trimbow 200/6/12,5 µg (0,105 L, 95 % CI: 0,057 – 0,153; p<0,0001). Upravený priemerný rozdiel medzi liekom Trimbow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg nebol štatisticky významný (-0,033 L; 95 % CI: -0,092 – 0,026).

Tabuľka 5: Zmena vrcholu $0-3h$ FEV₁ od začiatku štúdie v 26. týždni

	Trimbow 200/6/12,5 µg	Foster 200/6 µg	Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg
Zmena vrcholu $0-3h$ FEV₁ od začiatku štúdie v 26. týždni			
Počet pacientov	571	571	287
Upravený priemer (LSM), litre (95 % CI)	0,522 (0,488 to 0,556)	0,417 (0,383 to 0,451)	0,555 (0,507 to 0,603)
Upravený priemerný rozdiel Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg	0,105; 95 % CI (0,057 to 0,153); p<0,0001		-0,033; 95 % CI (-0,092; 0,026); p=0,271

LSM- priemer najmenších štvorcov; CI- interval spoľahlivosti; FEV₁- nútený výdychový objem za 1 sekundu

Liek Trimbow 200/6/12,5 µg preukázal v štúdi TRIGGER porovnateľný bezpečnostný profil ako liek Foster 200/6 µg, resp. kombinácia lieku Foster 200/6 µg a tiotrópia (2).

Počet subjektov, u ktorých sa vyskytla liečbou navodená nežiaduca udalosť (TEAE) alebo závažná nežiaduca udalosť (SAE) bol medzi porovnávanými liečebnými ramenami podobný (Trimbow 200/6/12,5 µg 71,8 % a 4,9 % vs. Foster 200/6 µg 77,3 % a 5,8 % vs. Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg 73,2 % a 5,2 %). Zhrnutie TEAE v bezpečnostnej populácii je uvedený v tabuľke nižšie.

Tabuľka 6: Výskyt TEAE počas štúdie TRIGGER (bezpečnostná populácia)

	Trimbow 200/6/12,5 µg, N=571		Foster 200/6 µg, N=573		Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg, N=287	
	Počet PTS (%)	Počet NU	Počet PTS (%)	Počet NU	Počet PTS (%)	Počet NU
TEAE	410 (71,8)	1 648	443 (77,3)	1 829	210 (73,2)	813
Závažné TEAE	28 (4,9)	33	33 (5,8)	41	15 (5,2)	17
Liečbou navodené ADR	28 (4,9)	36	24 (4,2)	39	16 (5,6)	21
Závažné, liečbou navodené ADR	1 (0,2)	1	2 (0,3)	2	0(0,0)	0
Ťažké TEAE	35 (6,1)	43	55 (9,6)	66	13 (4,5)	14
TEAE vedúce k prerušeniu liečby	4 (0,7)	4	8 (1,4)	8	2 (0,7)	2
TEAE vedúce k smrti	1 (0,2)	1	1 (0,2)	1	0 (0,0)	0

TEAE- liečbou navodená nežiaduca udalosť; N- počet; PTS- pacienti; NU- nežiaduca udalosť; ADR- nežiaduca reakcia lieku

ZÁVER

Liek **Trimbow 172/5/9** je indikovaný ako udržiavacia liečba dospelých pacientov s astmou nedostatočne kontrolovanou udržiavacou liečbou vysokej dávky ICS a LABA, u ktorých sa za posledných 12 mesiacov vyskytla jedna alebo viac exacerbácií.

Účinnosť a bezpečnosť lieku bola preukázaná v rámci klinickej štúdie **TRIGGER**, kde v porovnaní s fixnou kombináciou ICS/LABA (Foster 200/6 µg) preukázal liek Trimbow 172/5/9 **štatisticky významný prínos v primárnom (FEV₁) a sekundárnych koncových ukazovateľoch a v porovnaní s kombináciou LABA a vysokej dávky ICS (Foster 200/6 µg) a v porovnaní s kombináciou ICS/LABA a tiotrópia preukázal podobnú účinnosť a bezpečnosť**.

Referencie k prílohe 1

1. SPC lieku Trimbow 172 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale.
2. Virchow, J., a kol.: Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials Lancet. 2019; Volume 394; 1737-1749

Príloha č.2**Prehľad významných porovnávacích klinických skúšok**

Liek Trimbow bol hodnotený v dvoch rozsiahlych pivotných klinických štúdiách fázy III, do ktorých bolo zaradených viac ako 2 500 pacientov s astmou nekontrolovanou strednými a vysokými dávkami inhalačného kortikosteroidu (ICS) v kombinácii s dlhodobou pôsobiacimi β_2 agonistami (LABA).

TRIMARAN je klinická štúdia porovnávajúca liek Trimbow s obsahom strednej dávky ICS (100/6/12,5 µg) v porovnaní s liekom Foster (100/6 µg), každá podávaná ako dve inhalácie dvakrát denne (BID). TRIGGER je klinická štúdia porovnávajúca liek Trimbow s vysokou dávkou ICS (200/6/12,5 µg) v porovnaní s liekom Foster (200/6 µg) dve inhalácie BID spolu s pridaným liekom Spiriva Respimat (2,5 µg) dve inhalácie raz denne (OD).

Primárnym cieľom oboch štúdií bolo preukázať superioritu lieku Trimbow v porovnaní s komparátorom v zmysle zmeny núteného výdychového objemu za 1 sekundu (FEV₁) na začiatku

štúdie pred podaním lieku a v 26. týždni a redukcie miery stredne ťažkých a ťažkých astmatických exacerbácií počas 52 týždňov liečby.

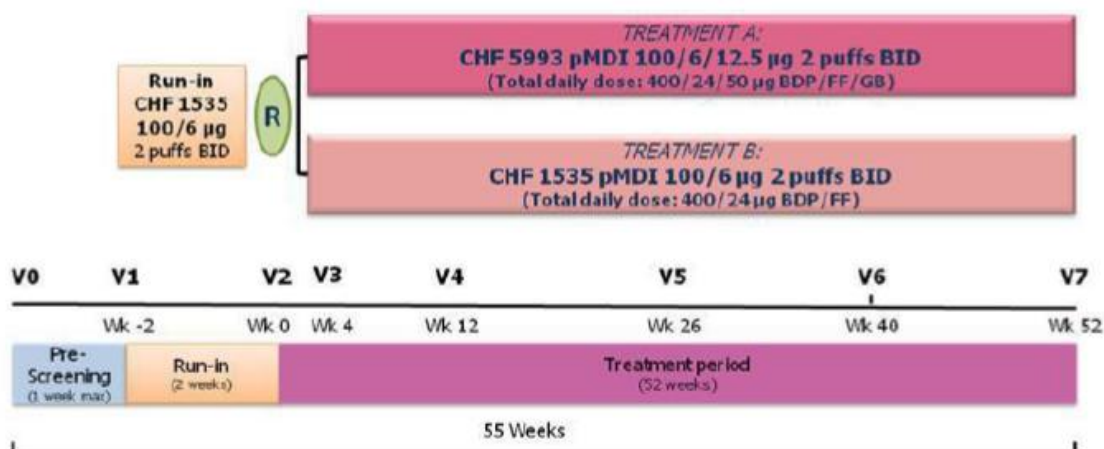
Štúdia TRIMARAN (1)

Primárnym cieľom štúdie TRIMARAN bolo:

- preukázať superioritu lieku Trimbow (100/6/12,5 µg) v porovnaní s liekom Foster (100/6 µg) v zmysle zmeny ukazovateľa FEV₁ na začiatku štúdie pred podaním lieku a v 26. týždni,
- preukázať redukciu miery stredne ťažkej a ťažkej exacerbácie v súvislosti s astmou pri lieku Trimbow 100/6/12,5 µg a lieku Foster 100/6 µg počas 52 týždňového liečebného obdobia.

Štúdia TRIMARAN bola randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená, klinická štúdia fázy III s aktívnou kontrolou a dvoma paralelnými liečebnými ramenami. Dĺžka štúdie bola 52 týždňov, pričom dávkovanie lieku Trimbow 100/6/12,5 µg a Foster 100/6 µg boli 2 inhalácie BID u pacientov s astmou vo veku 18 a viac rokov. Dizajn štúdie je zobrazený na obrázku nižšie.

Obrázok 1: Dizajn štúdie TRIMARAN



BDP- beklometazón dipropionát; FF- formoterol fumarát; GB- glykopyrónium bromid; BID- dvakrát denne; R- randomizácia; V- kontrola; W- týždeň

Inklúzne kritéria štúdie TRIMARAN:

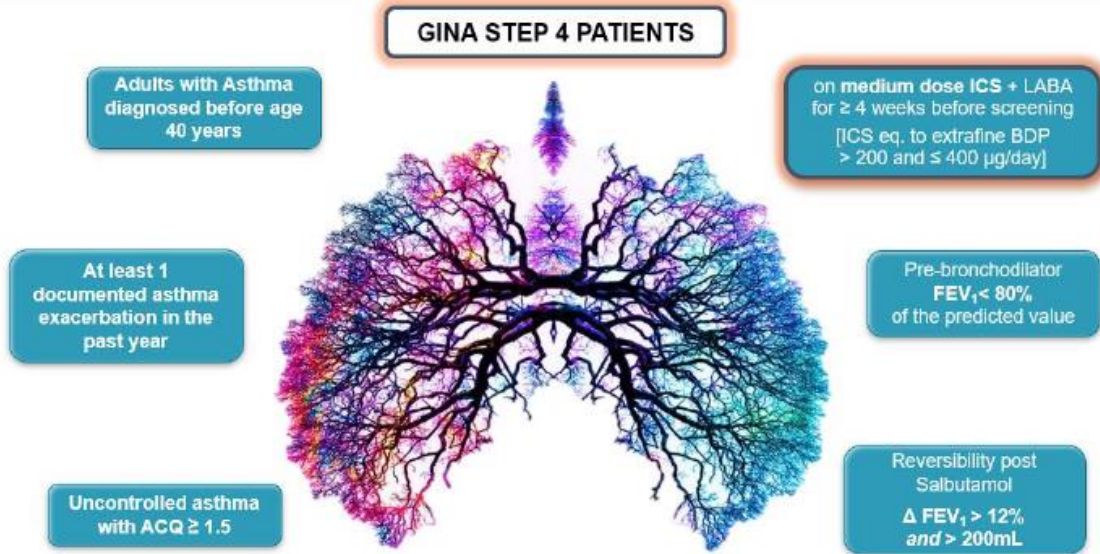
- vek 18 – 75 rokov,
- diagnostikovaná astma ≥ 1 rok a pred 40 rokom života,
- nekontrolovaná astma (Asthma Control Questionnaire-7 [ACQ-7] $\geq 1,5$) na liečbe stredne dávkového ICS/LABA (rovná sa beklometazón dipropionátu >200 až 400 µg/deň) aspoň 4 týždne pred skríningom,
- pred bronchodilatačný FEV₁ <80 % predpokladanej náležitej hodnoty,
- pozitívny reverzibilný test, definovaný ako Δ FEV₁ >12 % a >200 mL na začiatku štúdie 10-15 minút po inhalácii 400 µg salbutamolu,
- zaznamenaná najmenej jedna exacerbácia súvisiaca s astmou za posledný rok.

Exklúzne kritéria štúdie TRIMARAN:

- <50 % kompliance výberu počas randomizácie,
- anamnéza takmer smrteľnej astmy alebo predchádzajúci príjem na jednotku intenzívnej starostlivosti z dôvodu astmy, ktorá by mohla byť pre pacienta ohroziť,
- exacerbácia súvisiaca s astmou alebo infekcia respiračného traktu 4 týždne pred skríningom,
- akékoľvek iné závažné pľúcne ochorenie, ktoré by mohlo interferovať s hodnotením štúdie,
- súčasní alebo pasívni fajčiari (≥ 10 balení ročne), alebo tí, ktorí prestali fajčiť rok alebo menej pred skríningom,
- súčasná liečba monoklonálnymi protilátkami alebo inými biologickými liekmi,
- klinicky významné kardiovaskulárne stavy alebo laboratórne abnormality,
- nestabilné súbežné ochorenie, ktoré by mohlo ovplyvniť účinnosť alebo bezpečnosť,
- akákoľvek zmena dávkovania, frekvencie alebo zloženia ICS/LABA počas 4 týždňov pred skríningom.

Na obrázku nižšie je zobrazená sledovaná populácia podľa odporúčania GINA, krok 4.

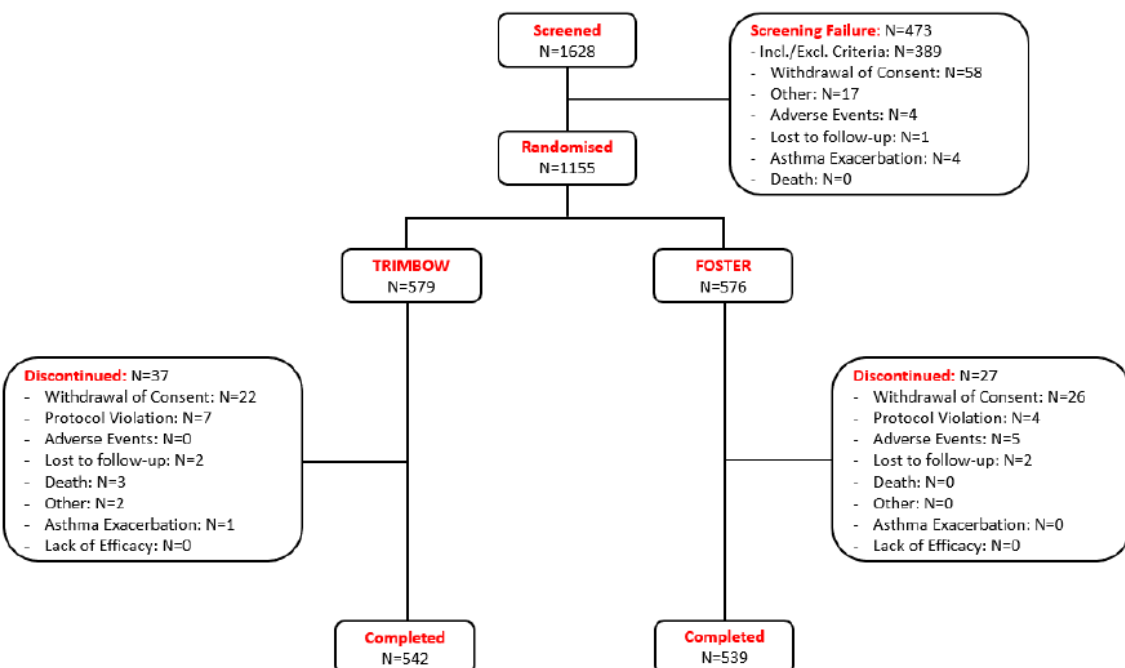
Obrázok 2: Populácia štúdie TRIMARAN



Z celkového počtu 1 155 randomizovaných pacientov dostalo aspoň jednu liečebnú dávku 1 150 pacientov (5 pacienti boli chybné randomizovaní, preto liečbu nezačali). Väčšina pacientov štúdiu dokončila a zúčastnila sa všetkých plánovaných kontrol (542 [93,6 %] pacientov v ramene lieku Trimbow 100/6/12,5 µg a 539 [93,6 %] pacientov v ramene lieku Foster 100/6 µg).

Pacienti boli randomizovaní do dvoch liečebných ramien, kde si aplikovali BID 2 inhalácie lieku Trimbow 100/6/12,5 µg alebo lieku Foster 100/6 µg počas 52 týždňov. V prípade absolútnej potreby bolo počas celej štúdie možné aplikovať aj záchrannú liečbu salbutamolom 100 µg na jednu inhaláciu v celkovom maximálnom dennom množstve 8 inhalácií (t.j. 800 µg). Na obrázku nižšie je zobrazená randomizácia pacientov do jednotlivých liečebných ramien.

Obrázok 3: Randomizácia pacientov v štúdi TRIMARAN



Z celkového počtu 1 150 liečených pacientov predstavovali ženy 61,6 % podiel. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov (smerodajná odchýlka [SD] 12,3). Základné charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: Základne charakteristiky pacientov na začiatku štúdie TRIMARAN (bezpečnostná populácia)

Intervencia	Trimbow 100/6/12,5 µg	Foster 100/6 µg	Spolu
Počet pacientov (N)	576	574	1 150
Priemerný vek (SD)	52,6 (12,4)	52,5 (12,2)	52,5 (12,3)
Muži, n (%)	221 (38,4)	221 (38,5)	442 (38,4)
Ženy, n (%)	355 (61,6)	353 (61,5)	708 (61,6)
Priemerný počet exacerbácií súvisiacich s astmou za posledný rok (SD)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)
Liečba ICS/LABA (FK) na začiatku štúdie (%)	522 (90,6)	511 (89,0)	1 033 (89,8)
Liečba ICS+LABA (VK) na začiatku štúdie (%)	54 (9,4)	63 (11,0)	177 (10,2)
Ex-fajčiar (%)	92 (16,0)	76 (13,2)	168 (14,6)
Nefajčiar (%)	484 (84,0)	498 (86,8)	982 (85,4)
Priemerná dĺžka fajčenia, roky (SD)	11,3 (7,9)	11,3 (7,3)	11,3 (7,6)
Pred salbutamolové pľúcne funkcie počas skríningu, FEV ₁ (% predpokladanej náležitej hodnoty), priemer (SD)	55,2 (12,3)	55,7 (12,0)	55,5 (12,1)
Percentuálna reverzibilita, priemer (SD)	32,5 (24,7)	30,8 (20,5)	31,7 (22,7)
Skóre ACQ-7 počas skríningu, priemer (SD)	2,61 (0,60)	2,56 (0,59)	2,59 (0,60)

N- počet z celkovej bezpečnostnej populácie; SD- smerodajná odchýlka; ICS- inhalačné kortikosteroidy; LABA- dlhodobopôsobiaci β₂ antagonist; FEV₁- nútený výdychový objem za 1 sekundu; ACQ-7- dotazník kontroly astmy verzia 7; FK- fixná kombinácia; VK- voľná kombinácia

V 26. týždni štúdie TRIMARAN (populácia intent-to-treat [ITT]) bol u pacientov liečených liekom Trimbow 100/6/12,5 µg pozorovaný štatisticky významný nárast FEV₁ s upravenou priemernou zmenou 0,185 litra (L; 95 % CI: 0,155 – 0,214; p<0,001) v porovnaní so štatisticky významným nárastom u pacientov liečených liekom Foster 100/6 µg (0,127 L; 95 % CI: 0,098 – 0,157; p<0,001). Rozdiel v náraste FEV₁ medzi oboma liečebnými ramenami bol štatisticky významný (0,057 L; 95 % CI: 0,015 – 0,099; p= 0,008).

Tabuľka 2: Zmena FEV₁ na začiatku štúdie TRIMARAN pred podaním liečiva a v 26. týždni štúdie (ITT)

	Trimbow 100/6/12,5 µg, N=575	Foster 100/6 µg, N= 574
Priemer najmenších štvorcov, litre (95 % CI)	0,185 (0,155 – 0,214)	0,127 (0,098 – 0,157)
Upravený priemerný rozdiel	0,057 (0,015 – 0,099), p=0,008	

ITT- intent-to-treat populácia; N- počet; CI- interval spoľahlivosti

U pacientov liečených liekom Trimbow 100/6/12,5 µg došlo v 52. týždni k štatisticky signifikantnej redukcii miery výskytu stredne ťažkej aj ťažkej exacerbácie v súvislosti s astmou (15,4 %, p=0,033; 26,3 % v tomto poradí). Proporcía pacientov so stredne ťažkými a ťažkými exacerbáciami ako aj počet výskytu tejto udalosti bol nižší v skupine pacientov liečených liekom Trimbow 100/6/12,5 µg (58,6 %, 1 044 udalostí) v porovnaní s liekom Foster 100/6 µg (66,0 %, 1 215 udalostí). Rozdiel sa preukázal v nižšej upravenej miere výskytu exacerbácií na pacienta na rok liečeného liekom Trimbow 100/6/12,5 µg (1,83 vs. Foster 2,16, tabuľka nižšie).

Tabuľka 3: Redukcia miery výskytu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií súvisiacich s astmou v štúdiu TRIMARAN v 52. týždni (ITT)

	Trimbow 100/6/12,5 µg, N=575	Foster 100/6 µg, N=574
Miera výskytu stredne ťažkých exacerbácií		
Počet exacerbácií	1 044	1 215
Počet (%) pacientov s exacerbáciami	337 (58,6)	379 (66,0)
Upravená miera (pacient/rok)	1,825	2,157
Upravená miera pomerov Trimbow 100/6/12,5 µg vs. Foster 100/6 µg	0,846 (95 % CI: 0,725 – 0,987), p= 0,033	
Miera výskytu ťažkých exacerbácií		
Počet exacerbácií	134	180
Počet (%) pacientov s exacerbáciami	90 (15,7)	119 (20,7)
Upravená miera (pacient/rok)	0,204	0,277

Upravená miera pomerov Trimbow 100/6/12,5 µg vs. Foster 100/6 µg	0,737 (95 % CI: 0,551 – 0,987), p= 0,040
--	--

ITT- intent-to-treat populácia; N- počet; CI- interval spoľahlivosti

Štatisticky významné rozdiely v sekundárnych kľúčových ukazovateľoch boli pozorované v prospech liečby liekom Trimbow 100/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 100/6 µg v 26. týždni štúdie TRIMARAN (tabuľka nižšie).

Štatisticky významný nárast vrcholu FEV_{1-0-3h} bol pozorovaný u pacientov liečených liekom Trimbow 100/6/12,5 µg, s upravenou priemernou zmenou v porovnaní s hodnotou na začiatku štúdie na úrovni 0,485 L (95 % CI: 0,453 – 0,516), $p < 0,001$. Rovnako štatisticky významný nárast, avšak nižší, bol pozorovaný v skupine pacientov liečených liekom Foster 100/6 µg (0,401 L; 95 % CI: 0,369 – 0,432; $p < 0,001$). Upravený priemerný rozdiel (95 % CI) medzi liečebnými ramenami bol štatisticky významný v prospech lieku Trimbow 100/6/12,5 µg (0,084 L, 95 % CI: 0,040 – 0,129; $p < 0,001$).

Štatisticky významný nárast priemerného ranného vrcholového výdychového prietoku (PEF – Peak expiratory flow) bol pozorovaný v 26. týždni štúdie TRIMARAN v prospech lieku Trimbow 100/6/12,5 µg, s upravenou priemernou zmenou na úrovni 5 L/min (95 % CI: 1,9 – 8,7), $p = 0,002$. V rovnakom čase bol pozorovaný štatisticky nevýznamný pokles v ramene s liekom Foster 100/6 µg (-3 L/min., 95 % CI: -6,5 – 0,3; $p = 0,071$). Upravený priemerný rozdiel medzi liečbami bol štatisticky významný v prospech lieku Trimbow 100/6/12,5 µg (8 L/min, 95 % CI: 3,6 – 13,3; $p < 0,001$).

Upravená miera pomerov na úrovni 0,770 (95 % CI: 0,636 – 0,933) naznačuje štatisticky významnú redukciu v miere výskytu závažných exacerbácií súvisiacich s astmou v prospech lieku Trimbow 100/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 100/6 µg ($p = 0,008$).

Čas do výskytu prvej stredne ťažkej alebo ťažkej exacerbácie sa štatisticky významne predĺžili pri použití lieku Trimbow 100/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 100/6 µg (HR 0,842, 95 % CI: 0,727 – 0,975, $p = 0,022$) počas celej štúdie (52 týždňov).

Čas do výskytu ťažkej exacerbácie v poolovanej analýze sa štatisticky významne predĺžil v prospech lieku Trimbow 100/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 100/6 µg (HR 0,788; 95 % CI: 0,656 – 0,946; $p = 0,011$) počas celého trvania štúdie TRIMARAN 52 týždňov.

Tabuľka 4: Výsledky sekundárnych koncových ukazovateľov štúdie TRIMARAN (ITT)

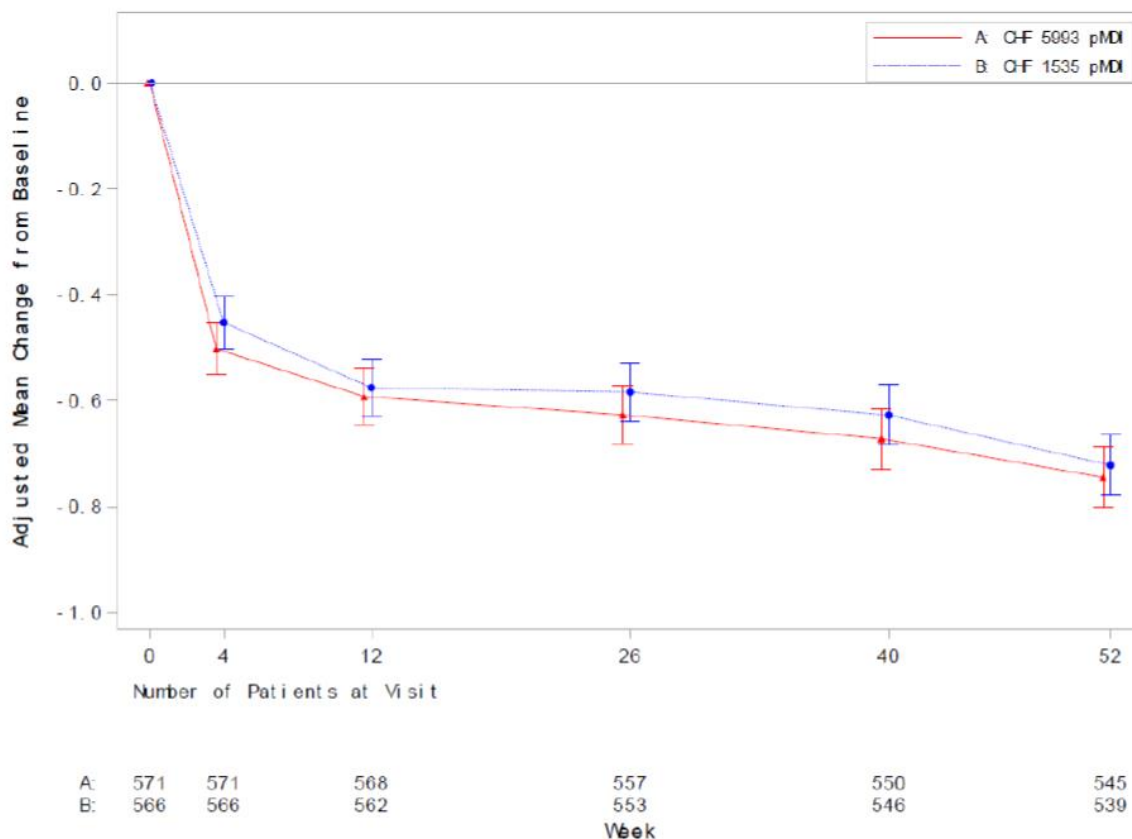
	Trimbow 100/6/12,5 µg	Foster 100/6 µg
Zmena vrcholu FEV_{1-0-3h} od začiatku štúdie v 26. týždni		
Počet pacientov	575	574
Upravený priemer (LSM), litre (95 % CI)	0,485 (0,453 – 0,516)	0,401 (0,369 – 0,432)
Upravený priemerný rozdiel Trimbow 100/6/12,5 µg vs. Foster 100/6 µg	0,084 (0,04 – 0,129), $p < 0,001$	
Zmena priemerného ranného PEF od začiatku štúdie po 26. týždeň		
Počet pacientov	575	574
Upravený priemer (LSM), litre (95 % CI)	5,325 (1,921 – 8,729)	-3,131 (-6,533 – 0,271)
Upravený priemerný rozdiel Trimbow 100/6/12,5 µg vs. Foster 100/6 µg	8,456 (3,643 – 12,269), $p < 0,001$	
Miera výskytu závažnej exacerbácie v 52. týždni liečby (poolovaná analýza štúdie TRIMARAN a TRIGGER)		
Počet analyzovaných subjektov	1 146	1 145
Upravená miera výskytu exacerbácií (pacient/rok)	0,239 (0,206 – 0,276)	0,310 (0,271 – 0,354)
Upravená miera pomerov výskytu závažných exacerbácií	0,77 (0,636 – 0,933), $p = 0,008$	
ACQ-7, odpoveď v 52. týždni		
Počet respondentov (%)	350 (60,9)	340 (59,2)
OR Trimbow 100/6/12,5 µg vs. Foster 100/6 µg	1,051 (0,816 – 1,354), $p = 0,700$	
Čas do výskytu prvej stredne ťažkej alebo ťažkej exacerbácie		
Počet pacientov	575	574
HR Trimbow 100/6/12,5 µg vs. Foster 100/6 µg	0,842 (0,727 – 0,975), $p = 0,022$	
Čas do výskytu prvej ťažkej exacerbácie v poolovanej analýze štúdie TRIMARAN a TRIGGER		
Počet pacientov	1 146	1 145
HR Trimbow 100/6/12,5 µg vs. Foster 100/6 µg	0,788 (0,656 – 0,946), $p = 0,011$	

LSM- priemer najmenších štvorcov; OR- Pomer šancí; HR- Pomer rizík; ITT- intent-to-treat populácia; CI- interval spoľahlivosti; PEF- vrcholový výdychový prietok; FEV_{1-} nútený výdychový objem za 1 sekundu; ACQ-7- dotazník kontroly astmy verzia 7

Štatisticky významný pokles v skóre ACQ-7 bol pozorovaný v oboch liečebných ramenách u všetkých kontrolách po začiatku štúdie. Najväčšie zlepšenie bolo pozorované v 4. týždni

s upravenou priemernou zmenou -0,50 (-0,55 – -0,45), $p < 0,001$ a -0,45 (-0,50 – -0,40), $p < 0,001$ pre liek Trimbow 100/6/12,5 μg a Foster 100/6 μg (v tomto poradí, obrázok nižšie).

Obrázok 4: Upravená priemerná zmena v skóre ACQ-7 od začiatku štúdie počas každej kontroly (ITT)



ITT- intent-to-treat populácia; ACQ-7- dotazník kontroly astmy verzia 7; A- Trimbow 87/5/9 μg ; B- Foster

Počet subjektov, u ktorých sa vyskytla liečbou navodená nežiaduca udalosť (TEAE) alebo závažná nežiaduca udalosť (SAE) bol medzi porovnávanými liečebnými ramenami podobný (Trimbow 100/6/12,5 μg 74,8 % a 4,9 % vs. Foster 100/6 μg 79,3 % a 3,8 %). Z dôvodu výskytu nežiaducich udalostí (NU) ukončilo štúdiu menej ako 1 % subjektov. Zhrnutie TEAE v bezpečnostnej populácii je uvedený v tabuľke nižšie.

Tabuľka 5: Výskyt TEAE počas štúdie TRIMARAN (bezpečnostná populácia)

	Trimbow 100/6/12,5 μg , N=576		Foster 100/6 μg , N=574	
	Počet PTS	Počet NU	Počet PTS	Počet NU
TEAE	431 (74,8)	1 823	455 (79,3)	1 943
Závažné TEAE	28 (4,9)	34	22 (3,8)	23
Liečbou navodené ADR	22 (3,8)	28	19 (3,3)	20
Závažné, liečbou navodené ADR	1 (0,2)	1	0 (0,0)	0
Ťažké TEAE	34 (5,9)	46	38 (6,6)	46
TEAE vedúce k prerušeniu liečby	4 (0,7)	5	5 (0,9)	7
TEAE vedúce k smrti	3 (0,5)	4	0 (0,0)	0

TEAE- liečbou navodená nežiaduca udalosť; N- počet; PTS- pacienti; NU- nežiaduca udalosť; ADR- nežiaduca reakcia lieku

Zoznam najčastejších TEAE vyskytujúcich sa u $\geq 1,5$ populácie je uvedený v tabuľke nižšie.

Tabuľka 6: Zoznam najčastejších TEAE počas štúdie TRIMARAN

	Trimbow 100/6/12,5 μg , N=576		Foster 100/6 μg , N=574	
	Počet PTS	Počet NU	Počet PTS	Počet NU
Aspoň jeden TEAE	431 (74,8)	1 823	455 (79,3)	1 943
Astma	337 (58,5)	1 187	379 (66,0)	1 352
Nasofaryngitída	71 (12,3)	85	79 (13,8)	99

Bolesť hlavy	38 (6,6)	49	46 (8,0)	52
Vírusová infekcie dýchacích ciest	15 (2,6)	17	26 (4,5)	30
Bronchitída	18 (3,1)	22	22 (3,8)	26
Faryngitída	12 (2,1)	12	16 (2,8)	17
Vírusová infekcia horných dýchacích ciest	12 (2,1)	14	16 (2,8)	20
Hypertenzia	16 (2,8)	22	9 (1,6)	12
Bolesť chrbta	8 (1,4)	8	14 (2,4)	15
Orofaryngeálna bolesť	9 (1,6)	9	12 (2,1)	13
Infekcia horných dýchacích ciest	11 (1,9)	19	10 (1,7)	15
Nádcha	8 (1,4)	8	12 (2,1)	13
Zvýšenie krvného tlaku	12 (2,1)	20	7 (1,2)	14
Sínusitída	6 (1,0)	6	12 (2,1)	12
Chríпка	9 (1,6)	9	7 (1,2)	7
Infekcia dýchacích ciest	5 (0,9)	6	10 (1,7)	10
Dysfónia	11 (1,9)	11	3 (0,5)	3

TEAE- liečbou navodená nežiaduca udalosť; N- počet; PTS- pacienti; NU- nežiaduca udalosť

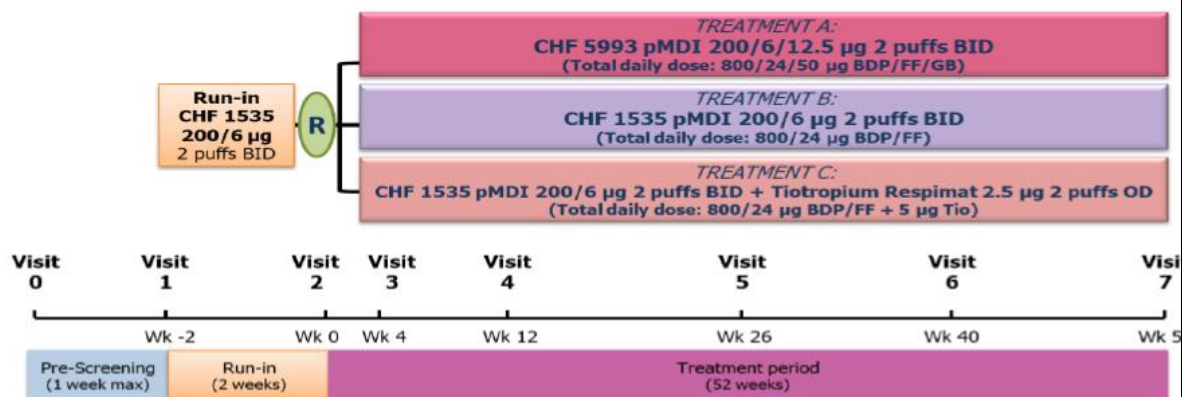
Štúdia TRIGGER (1)

Primárnym cieľom štúdie TRIGGER bolo:

- preukázať superioritu lieku Trimbrow 200/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg v zmysle zmeny hodnoty FEV₁ v 26 týždni oproti hodnote na začiatku štúdie,
- preukázať redukcii výskytu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií súvisiacich s astmou u pacientov liečených liekom Trimbrow 200/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg počas 52 týždňového liečebného obdobia.

Štúdia TRIGGER bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná klinická štúdia fázy III s tromi paralelnými ramenami, dvojito zaslepená medzi ramenami liekom Trimbrow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg a otvorená (*open label*) s liekom Foster 200/6 µg v kombinácii s liekom Spiriva Respimat 2,5 µg (tiotropium – TIO). Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:2:1 (Trimbrow 200/6/12,5 µg: Foster 200/6 µg: Foster 200/6 µg + TIO 2,5 µg). Dizajn štúdie je zobrazený na obrázku nižšie.

Obrázok 5: Dizajn štúdie TRIGGER



Inklúzne kritéria:

- vek 18 – 75 rokov,
- diagnostikovaná astma ≥1 rok a pred 40 rokom života,
- nekontrolovaná astma (Asthma Control Questionnaire-7 [ACQ-7] ≥1,5) na liečbe vysoko dávkového ICS/LABA (rovná sa beklometazón dipropionátu >400 µg/deň) aspoň 4 týždne pred skríningom,
- pred bronchodilatačný FEV₁ <80 % predpokladanej náležitej hodnoty,
- pozitívny reverzibilný test, definovaný ako Δ FEV₁ >12 % a >200 mL na začiatku štúdie 10-15 minút po inhalácii 400 µg salbutamolu,
- zaznamenaná najmenej jedna exacerbácia súvisiaca s astmou za posledný rok.

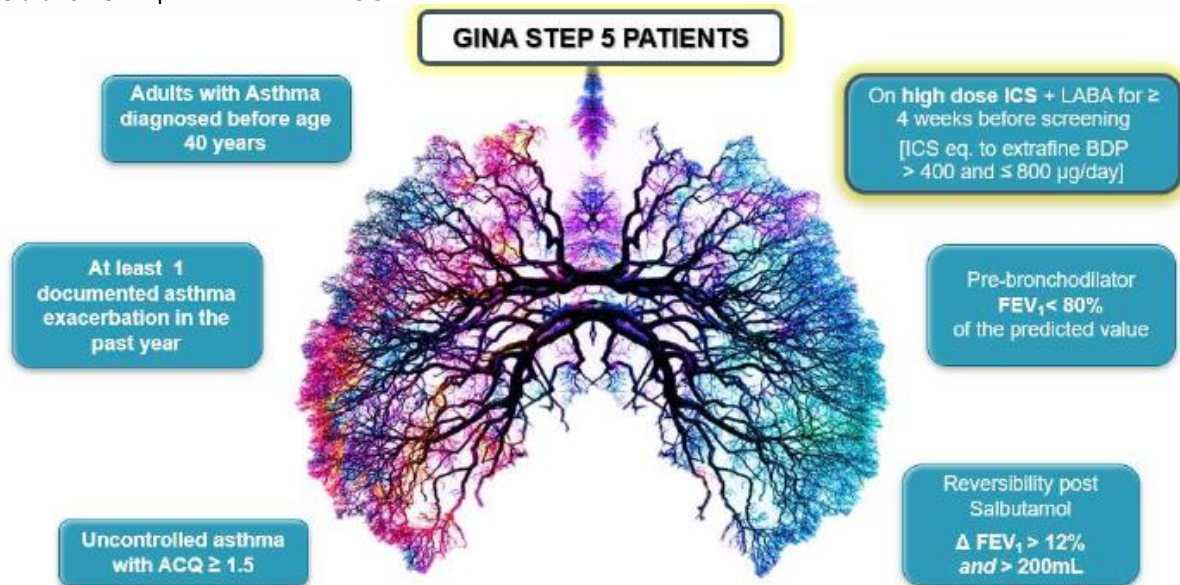
Exklúzne kritéria štúdie TRIMARAN:

- <50 % kompliance výberu počas randomizácie,

- anamnéza takmer smrteľnej astmy alebo predchádzajúci príjem na jednotku intenzívnej starostlivosti z dôvodu astmy, ktorá by mohla byť pre pacienta ohroziť,
- exacerácia súvisiaca s astmou alebo infekcia respiračného traktu 4 týždne pred skrúningom,
- akékoľvek iné závažné pľúcne ochorenie, ktoré by mohlo interferovať s hodnotením štúdie,
- súčasní alebo pasívni fajčiari (≥ 10 balení ročne), alebo tí, ktorí prestali fajčiť rok alebo menej pred skrúningom,
- súčasná liečba monoklonálnymi protilátkami alebo inými biologickými liekmi,
- klinicky významné kardiovaskulárne stavy alebo laboratórne abnormality,
- nestabilné súbežné ochorenie, ktoré by mohlo ovplyvniť účinnosť alebo bezpečnosť,
- akákoľvek zmena dávkovania, frekvencie alebo zloženia ICS/LABA počas 4 týždňov pred skrúningom.

Na obrázku nižšie je zobrazená sledovaná populácia podľa odporúčania GINA, krok 5.

Obrázok 6: Populácia štúdie TRIGGER

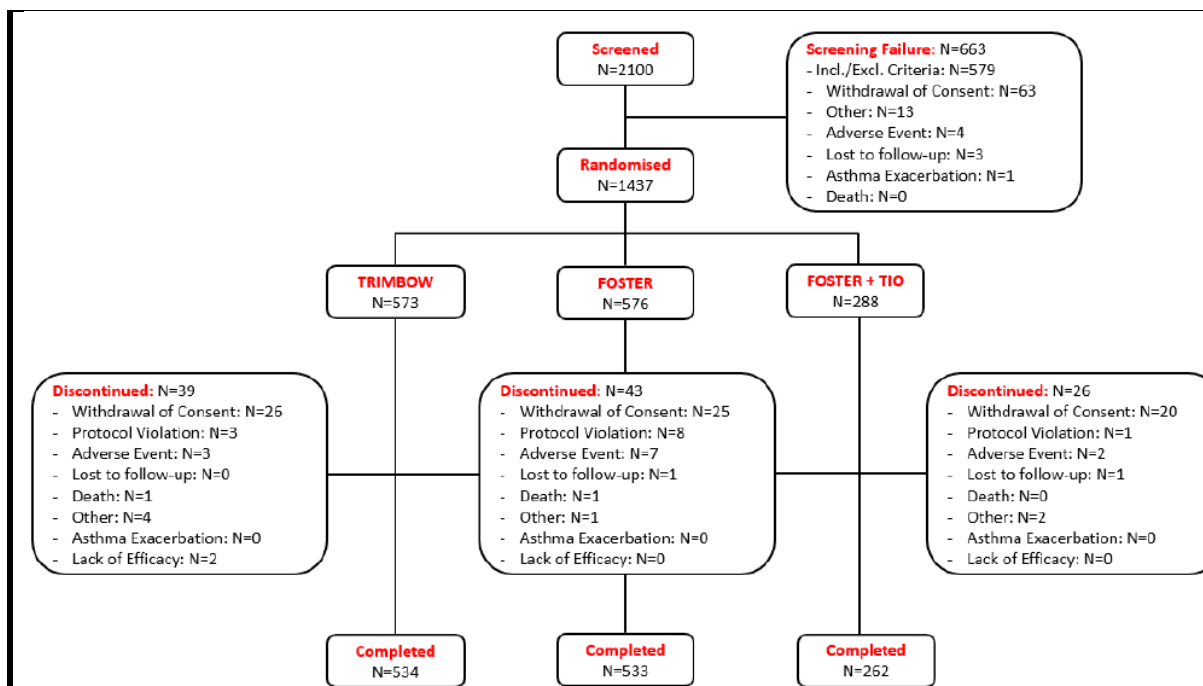


Pacienti, ktorí prešli skrúningom užívajú počas dvoch týždňov (*run-in period*) liek Foster 200/6 μg 2 inhalácie BID. Následne sú pacienti randomizovaní do jednej z troch liečebných skupín:

- Trimbow (BDP 200 μg / FF 6 μg / 12,5 μg GB) – dve inhalácie BID
- Foster (BDP 200 μg / 6 μg FF) – dve inhalácie BID
- Foster (BDP 200 μg / 6 μg FF) – dve inhalácie BID + TIO (2,5 μg) – dve inhalácie OD

Na obrázku nižšie je zobrazená randomizácia pacientov do jednotlivých liečebných ramien.

Obrázok 7: Randomizácia pacientov do štúdie TRIGGER



Do štúdie TRIGGER bolo spolu randomizovaných 1 437 subjektov v pomere 2:2:1, z čoho 573 bolo v ramene liečenom liekom Trimbrow 200/6/12,5 µg, 576 v ramene liečenom liekom Foster 200/6 µg a 288 v ramene s liekom Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg. Štúdiu dokončilo 93,2 % pacientov liečených liekom Trimbrow 200/6/12,5 µg, 92,5 % liečených liekom Foster 200/6 µg a 91,0 % liekom Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg. Základné charakteristiky pacientov medzi ramenami boli porovnateľné, priemerný vek bol 53,2 roku (12,1). V tabuľke nižšie sú uvedené základné charakteristiky pacientov v štúdiu TRIGGER.

Tabuľka 7: Základne charakteristiky pacientov na začiatku štúdie TRIGGER (bezpečnostná populácia)

	Trimbow 200/6/12,5 µg	Foster 200/6 µg	Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg	Spolu
Počet pacientov	571	573	287	1 431
Priemerný vek (SD)	53,1 (12,2)	54,0 (11,9)	51,6 (12,3)	53,2 (12,1)
Mužské pohlavie (%)	212 (37,1)	245 (42,8)	103 (35,9)	560 (39,1)
Ženské pohlavie (%)	359 (62,9)	328 (57,2)	184 (64,1)	871 (60,9)
Priemerný počet exacerbácií súvisiacich s astmou za posledný rok (SD)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)
Liečba ICS/LABA (FK) na začiatku štúdie (%)	497 (87,0)	503 (87,8)	253 (88,2)	1 253 (87,6)
Liečba ICS+LABA (VK) na začiatku štúdie (%)	74 (13,0)	70 (12,2)	34 (11,8)	178 (12,4)
Ex-fajčiar (%)	83 (14,5)	80 (14,0)	42 (14,6)	205 (14,3)
Nefajčiar (%)	488 (85,5)	493 (86,0)	245 (85,4)	1 226 (85,7)
Priemerná dĺžka fajčenia, roky (SD)	11,1 (7,7)	11,4 (8,7)	10,8 (5,9)	11,1 (7,7)
Pred salbutamolové pľúcne funkcie počas skriningu, FEV ₁ (% predpokladanej náležitej hodnoty), priemer (SD)	51,9 (13,5)	51,8 (13,5)	52,1 (13,2)	51,9 (13,4)
Percentuálna reverzibilita, priemer (SD)	33,2 (20,2)	33,9 (21,9)	34,9 (27,0)	33,8 (22,4)
Skóre ACQ-7 počas skriningu, priemer (SD)	2,8 (0,6)	2,8 (0,6)	2,7 (0,6)	2,8 (0,6)

TIO- tiotropium; N- počet z celkovej bezpečnostnej populácie; SD- smerodajná odchýlka; ICS- inhaláčne kortikosteroidy; LABA- dlhodobopôsobiaci β₂ antagonist; FEV₁- nútený výdychový objem za 1 sekundu; ACQ-7- dotazník kontroly astmy verzia 7; FK- fixná kombinácia; VK- voľná kombinácia

U všetkých troch liečebných ramien bol pozorovaný štatisticky významný nárast FEV₁ pred podaním dávky na začiatku štúdie s upravenou priemernou zmenou na úrovni 0,229 L (95 % CI: 0,196 – 0,263) pre liek Trimbow 200/6/12,5 µg, 0,157 L (95 % CI: 0,123 – 0,190) pre liek Foster 200/6 µg a 0,274 L (95 % CI: 0,227 – 0,321) pre liek Foster 200/6 µg v kombinácii s TIO 2,5 µg (všetky rozdiely sú na úrovni p<0,001; tabuľka nižšie). Porovnanie lieku Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg bolo štatisticky významné v prospech lieku Trimbow 200/6/12,5 µg s upravenou priemernou zmenou 0,073 L (95 % CI: 0,026 – 0,120; p=0,003). Upravený priemerný rozdiel medzi liekom Trimbow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg nebol štatisticky významný (-0,045 L [95 % CI: -0,103 – 0,013; p= 0,125]).

Tabuľka 8: Zmena FEV₁ pred podaním dávky na začiatku štúdie a v 26. týždni štúdie TRIGGER (ITT)

	Trimbow 200/6/12,5 µg, N=571	Foster 200/6 µg, N=571	Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg, N=287
Priemer najmenších štvorcov, litre (95 % CI)	0,229 (0,196 – 0,263)	0,157 (0,123 – 0,190)	0,274 (0,227 – 0,321)
Upravený priemerný rozdiel	0,073 (0,026 – 0,120), p=0,003		-0,045 (-0,103 – 0,013), p=0,125

ITT- intent-to-treat populácia; N- počet; CI- interval spoľahlivosti; TIO- tiotrópium

Liečba liekom Trimbow 200/6/12,5 µg viedla k 12,0 % redukcii ročnej miery výskytu stredne ťažkej a ťažkej exacerbácie súvisiacej s astmou v porovnaní s liečbou liekom Foster 200/6 µg, hoci upravená miera pomerov nebola štatisticky významná (RR: 0,880; 95 % CI: 0,751 – 1,030; p=0,110, tabuľka nižšie). Proporcia pacientov so stredne ťažkou a ťažkou exacerbáciou a počet týchto udalostí boli nižšie u pacientov liečených liekom Trimbow 200/6/12,5 µg (56,6 % a 990 udalostí) v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg (63,7 % a 1 091 udalostí). Tento rozdiel sa prejavil v nižšej upravenej miere výskytu exacerbácie na pacienta za rok pri liečbe liekom Trimbow 200/6/12,5 µg (1,73) v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg (1,96). Superiorita lieku Trimbow 200/6/12,5 µg nad liekom Foster 200/6 µg v zmysle miery výskytu exacerbácie sa preto nepreukázala.

Tabuľka 9: Redukcia miery výskytu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií súvisiacich s astmou v štúdiu TRIGGER v 52. týždni (ITT)

	Trimbow 200/6/12,5 µg, N=571	Foster 200/6 µg, N=571	Foster+TIO 2,5 µg, N=287
Počet exacerbácií	990	1 091	440
Podiel pacientov s exacerbáciami	323 (56,6 %)	364 (63,7 %)	162 (56,4 %)
Upravená miera výskytu (pacient/rok)	1,726	1,963	1,613
Upravená miera pomerov výskytu Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg	0,880 (95 % CI: 0,751 – 1,030), p=0,110		
Upravená miera pomerov výskytu Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg +TIO	1,070 (95 % CI: 0,878 – 1,303), p=0,502		

ITT- intent-to-treat populácia; N- počet; CI- interval spoľahlivosti; TIO- tiotrópium

Štatisticky významný nárast vrcholu _{0-3h} FEV₁ bol pozorovaný u pacientov liečených liekom Trimbow 200/6/12,5 µg, s upravenou priemernou zmenou v porovnaní s hodnotou na začiatku štúdie na úrovni 0,522 L (95 % CI: 0,488 – 0,556; p<0,001), liekom Foster 200/6 µg 0,417 L (95 % CI: 0,383 – 0,451; p<0,001) a liekom Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg 0,555 (95 % CI: 0,507 – 0,603; p<0,001). Upravený priemerný rozdiel (95 % CI) medzi liečebnými ramenami lieku Trimbow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg bol štatisticky významný v prospech lieku Trimbow 200/6/12,5 µg (0,105 L, 95 % CI: 0,057 – 0,153; p<0,001). Upravený priemerný rozdiel medzi liekom Trimbow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg nebol štatisticky významný (-0,033 L; 95 % CI: -0,092 – 0,026).

Medzi liečbou liekom Trimbow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg bol preukázaný štatisticky významný rozdiel v upravenej priemernej hodnote hodnoty PEF v prospech lieku Trimbow 200/6/12,5 µg (7,805 L/min; 95 % CI: 3,0 – 12,6; p=0,001) počas 26. týždňa štúdie. Rozdiely medzi liekom Trimbow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg boli porovnateľné, bez preukázaných štatisticky významných rozdielov (0 L/min; 95 % CI: -6,0 – 5,6; p=0,951).

Upravená miera pomerov na úrovni 0,770 (95 % CI: 0,636 – 0,933) naznačuje štatisticky významnú 23,0 % redukcii v miere výskytu závažných exacerbácií súvisiacich s astmou v prospech lieku Trimbow 200/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg (p= 0,008).

Čas do výskytu prvej stredne ťažkej alebo ťažkej exacerbácie sa štatisticky významne predĺžili pri použití lieku Trimbow 200/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg (HR 0,799; 95 % CI: 0,688

- 0,929, p= 0,003) počas celej štúdie (52 týždňov). Čas do výskytu prvej stredne ťažkej alebo ťažkej exacerbácie pri lieku Trimbow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg bol porovnateľný a rozdiely medzi nimi neboli štatisticky významné (HR 0,973; 95 % CI: 0,805 – 1,175, p= 0,777). Čas do výskytu ťažkej exacerbácie v poolovanej analýze sa štatisticky významne predlžil v prospech lieku Trimbow 200/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg (HR 0,788; 95 % CI: 0,656 – 0,946; p= 0,011) počas celého trvania štúdie (52 týždňov).

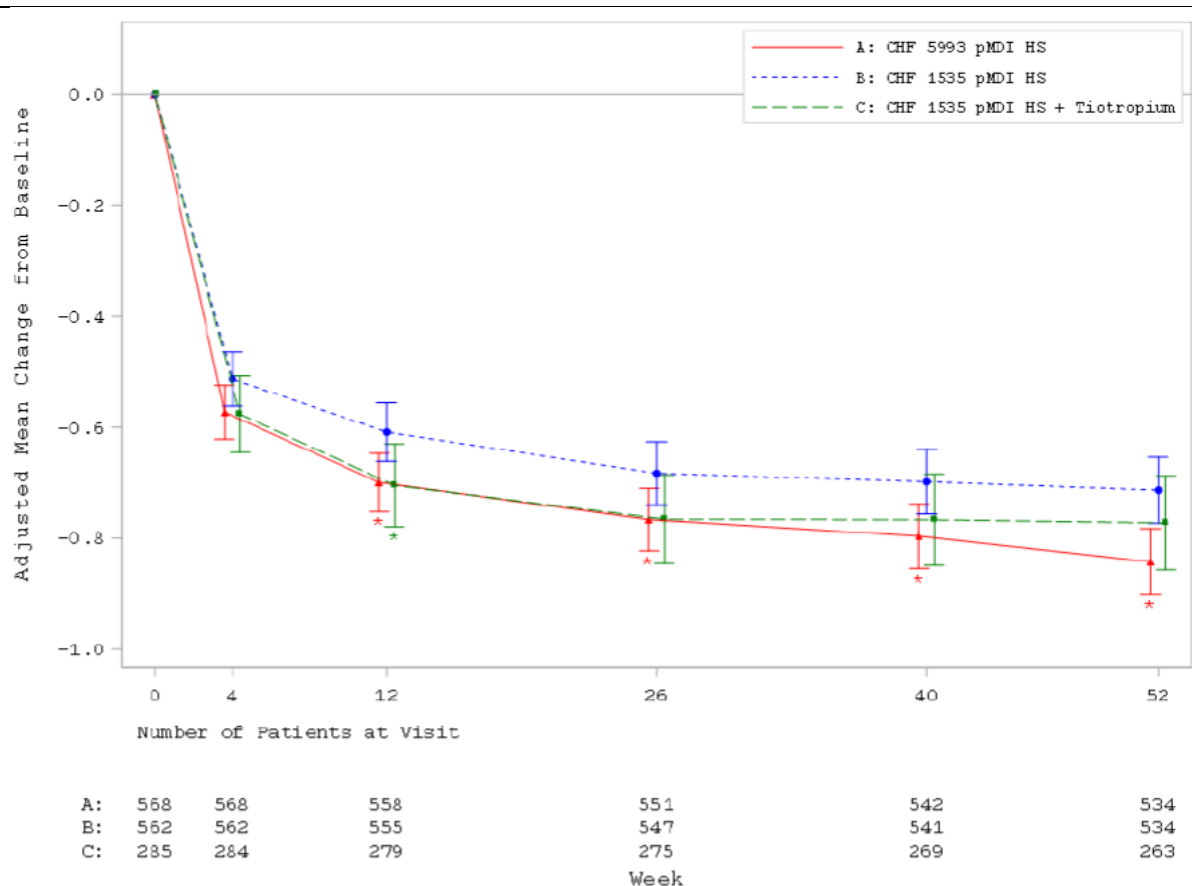
Tabuľka 10: Výsledky sekundárnych koncových ukazovateľov štúdie TRIGGER (ITT)

	Trimbow 200/6/12,5 µg	Foster 200/6 µg	Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg
Zmena vrcholu $_{0-3h}$ FEV₁ od začiatku štúdie v 26. týždni			
Počet pacientov	571	571	287
Upravený priemer (LSM), litre (95 % CI)	0,522 (0,488 to 0,556)	0,417 (0,383 to 0,451)	0,555 (0,507 to 0,603)
Upravený priemerný rozdiel Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg	0,105; 95 % CI (0,057 to 0,153); p<0,001		-0,033; 95 % CI (-0,092; 0,026); p=0,271
Zmena priemerného ranného PEF od začiatku štúdie po 26. týždeň			
Počet pacientov	571	571	287
Upravený priemer (LSM), litre (95 % CI)	10,102 (6,717 to 13,487)	2,297 (-1,091 to 5,684)	10,286 (5,540 to 15,032)
Upravený priemerný rozdiel Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg	7,805; 95 % CI (3,016 to 12,594); p=0,001		-0,184; 95 % CI (-6,013; 5,645); p=0,951
Miera výskytu závažnej exacerbácie v 52. týždni liečby (poolovaná analýza štúdie TRIMARAN a TRIGGER)			
Počet analyzovaných subjektov	1 146	1 145	NR
Upravená miera pomerov výskytu závažných exacerbácií	0,770; 95 % CI (0,636, 0,933); p=0,008		NR
ACQ-7, odpoveď v 52. týždni			
Počet respondentov (%)	356 (62,3)	332 (58,1)	168 (58,5)
OR Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg	1,161; 95 % CI (0,912, 1,478); p=0,226		1,136; 95 % CI (0,846, 1,525); p=0,396
Čas do výskytu prvej stredne ťažkej alebo ťažkej exacerbácie			
Počet pacientov	571	571	287
HR Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg	0,799; 95 % CI (0,688, 0,929); p=0,003		0,973; 95 % CI (0,805, 1,175); p=0,777
Čas do výskytu prvej ťažkej exacerbácie v poolovanej analýze štúdie TRIMARAN a TRIGGER			
Počet pacientov	1 146	1 145	NR
HR Trimbow 200/6/12,5 µg vs. Foster 200/6 µg	0,788; 95 % CI (0,656, 0,946); p=0,011		NR

LSM- priemer najmenších štvorcov; OR- Pomer šancí; HR- Pomer rizík; ITT- intent-to-treat populácia; CI- interval spoľahlivosti; PEF- vrcholový výdychový prietok; FEV₁- nútený výdychový objem za 1 sekundu; ACQ-7- dotazník kontroly astmy verzia 7; TIO- tiotropium; NR- neuvádza sa (not reported)

Štatisticky významný pokles v skóre ACQ-7 bol pozorovaný vo všetkých troch liečebných ramenách na všetkých kontrolách po začiatku štúdie. Upravená priemerná zmena od začiatku štúdie bola v rozmedzí -0,57 až -0,84 bodov pri lieku Trimbow 200/6/12,5 µg, -0,51 až -0,71 bodov pri lieku Foster 200/6 µg a -0,58 až -0,77 bodov pri lieku Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg (všetky rozdiely boli na úrovni p<0,001, obrázok nižšie).

Obrázok 8: Upravená priemerná zmena v skóre ACQ-7 od začiatku štúdie počas každej kontroly (ITT)



ITT- intent-to-treat populácia; ACQ-7- dotazník kontroly astmy verzia 7; A- Trimbow 200/6/12,5 µg; B- Foster 200/6 µg; C- Foster 200/6 µg +TIO

Počet subjektov, u ktorých sa vyskytla liečbou navodená nežiaduca udalosť (TEAE) alebo závažná nežiaduca udalosť (SAE) bol medzi porovnávanými liečebnými ramenami podobný (Trimbow 200/6/12,5 µg 71,8 % a 4,9 % vs. Foster 200/6 µg 77,3 % a 5,8 % vs. Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg 73,2 % a 5,2 %). Zhrnutie TEAE v bezpečnostnej populácii je uvedený v tabuľke nižšie.

Tabuľka 11: Výskyt TEAE počas štúdie TRIGGER (bezpečnostná populácia)

	Trimbow 200/6/12,5 µg, N=571		Foster 200/6 µg, N=573		Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg, N=287	
	Počet PTS	Počet NU	Počet PTS	Počet NU	Počet PTS	Počet NU
TEAE	410 (71,8)	1 648	443 (77,3)	1 829	210 (73,2)	813
Závažné TEAE	28 (4,9)	33	33 (5,8)	41	15 (5,2)	17
Liečbou navodené ADR	28 (4,9)	36	24 (4,2)	39	16 (5,6)	21
Závažné, liečbou navodené ADR	1 (0,2)	1	2 (0,3)	2	0(0,0)	0
Ťažké TEAE	35 (6,1)	43	55 (9,6)	66	13 (4,5)	14
TEAE vedúce k prerušeniu liečby	4 (0,7)	4	8 (1,4)	8	2 (0,7)	2
TEAE vedúce k smrti	1 (0,2)	1	1 (0,2)	1	0 (0,0)	0

TEAE- liečbou navodená nežiaduca udalosť; N- počet; PTS- pacienti; NU- nežiaduca udalosť; ADR- nežiaduca reakcia lieku

Zoznam najčastejších TEAE vyskytujúcich sa u ≥1,5 populácie je uvedený v tabuľke nižšie.

Tabuľka 12: Zoznam najčastejších TEAE počas štúdie TRIGGER

	Trimbow 200/6/12,5 µg, N=571		Foster 200/6 µg, N=573		Foster 200/6 µg +TIO 2,5 µg, N=287	
	Počet PTS	Počet NU	Počet PTS	Počet NU	Počet PTS	Počet NU
Aspoň jeden TEAE	410 (71,8)	1 648	443 (77,3)	1 829	210 (73,2)	813
Astma	323 (56,6)	1 100	364 (63,5)	1 237	162 (56,4)	516
Nasofaryngitída	46 (8,1)	55	63 (11,0)	80	34 (11,8)	38
Bolesť hlavy	25 (4,4)	36	27 (4,7)	31	13 (4,5)	16

Vírusová infekcie dýchacích ciest	17 (3,0)	23	28 (4,9)	36	14 (4,9)	16
Bronchitída	18 (3,2)	25	18 (3,1)	23	12 (4,2)	14
Infekcia horných dýchacích ciest	9 (1,6)	12	15 (2,6)	18	7 (2,4)	8
Faryngitída	10 (1,8)	10	12 (2,1)	14	4 (1,4)	4
Dysfónia	11 (1,9)	11	9 (1,6)	10	5 (1,7)	5
Bolesť chrbta	12 (2,1)	14	5 (0,9)	5	7 (2,4)	7
Hypertenzia	10 (1,8)	11	7 (1,2)	7	7 (2,4)	7
Nádcha	7 (1,2)	7	12 (2,1)	14	4 (1,4)	5
Infekcia dýchacích ciest	5 (0,9)	5	12 (2,1)	16	5 (1,7)	6
Pneumónia	7 (1,2)	7	9 (1,6)	9	3 (1,0)	4
Chríпка	7 (1,2)	9	6 (1,0)	6	5 (1,7)	5
Hypercholesterolémia	3 (0,5)	3	3 (0,5)	3	6 (2,1)	6

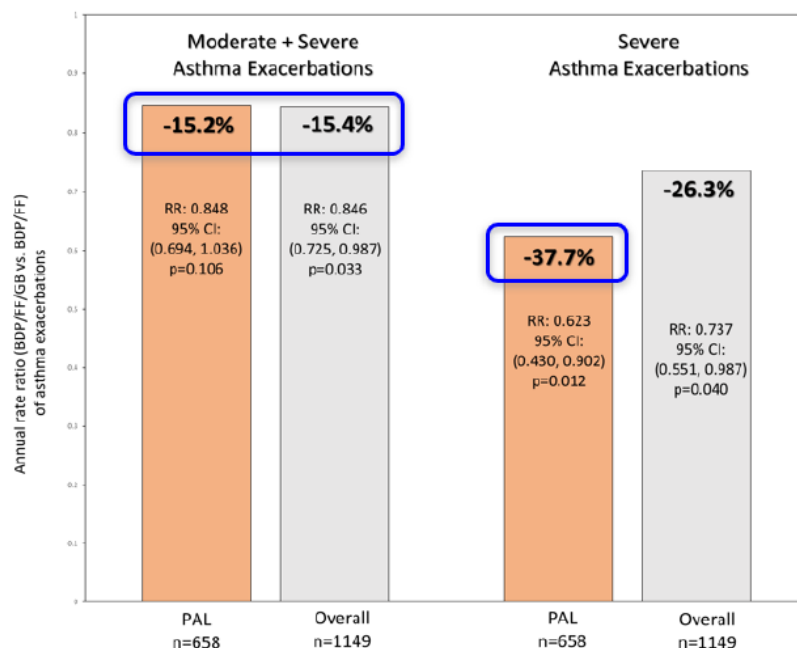
TEAE- liečbou navodená nežiaduca udalosť; N- počet; PTS- pacienti; NU- nežiaduca udalosť

POST-HOC ANALÝZA ŠTÚDIE TRIMARAN a TRIGGER (pacienti s trvalým obmedzením prietoku vzduchu [PAL - post-bronchodilatačná predikovaná hodnota $FEV_1 \leq 80\%$ a $FEV_1/FVC \leq 0,7$]) (2; 3)

TRIMARAN štúdia (2)

- Zoradovacie kritéria do PAL populácie spĺňalo 658 pacientov (57,3 %), z čoho 331 bolo liečených liekom Trimbow 100/6/12,5 μg (BDP/FF/G) a 327 liekom Foster 100/6 μg (BDP/FF).
- Liek Trimbow 100/6/12,5 μg v porovnaní s liekom Foster 100/6 μg viedol v PAL populácii k 15,2 % a 37,7 % redukcii ročnej miery výskytu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií (RR= 0,848, 95 % CI: 0,694 – 1,036, p=0,106; RR= 0,623, 95 % CI: 0,430 – 0,902, p=0,012) vs. 15,4 % (p=0,033) a 26,3 % (p=0,040) redukcii v pôvodnej populácii štúdie TRIMARAN (obrázok nižšie).

Obrázok 9: Ročná miera výskytu exacerbácií súvisiacich s astmou, post-hoc TRIMARAN

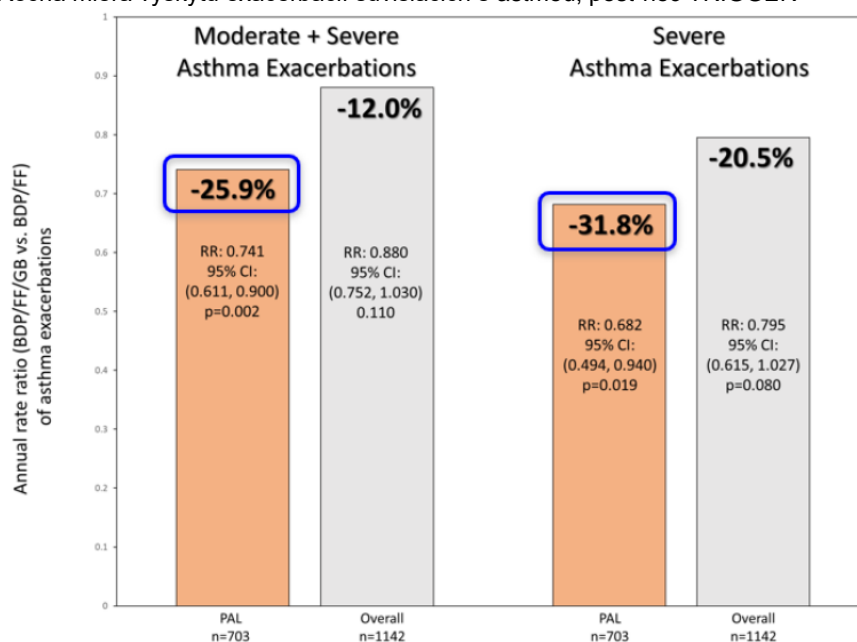


- Použitie lieku Trimbow 100/6/12,5 μg viedlo k dlhšiemu času do výskytu prvej exacerbácie v porovnaní s liekom Foster 100/6 μg (HR: 0,82; 95 % CI: 0,68 – 1,00, p=0,048).
- Liek Trimbow 100/6/12,5 μg viedol k inkrementálnej bronchodilatácii na úrovni 89 mL (p<0,001) v porovnaní s liekom Foster 100/6 μg pri parametri FEV_1 pred podaním dávky a v 26. týždni oproti hodnote 57 mL (p=0,008) v pôvodnej populácii TRIMARAN štúdie.
- Výskyt TEAE bol medzi PAL populáciou a populáciou pôvodnej štúdie TRIMARAN podobný 74,8 % a 79,3 % pre liek Trimbow 100/6/12,5 μg a Foster 100/6 μg v porovnaní s 75,8 % a 81,7 % pre liek Trimbow 100/6/12,5 μg a Foster 100/6 μg .

TRIGGER štúdia (3)

- Zoradovacie kritéria do PAL populácie spĺňalo 880 pacientov (61,2 %), z čoho 357 bolo liečených liekom Trimbow 200/6/12,5 µg (BDP/FF/G) a 346 liekom Foster 200/6 µg (BDP/FF).
- Liek Trimbow 200/6/12,5 µg v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg viedol v PAL populácii k 25,9 % a 31,8 % redukcii ročnej miery výskytu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií (RR= 0,741, 95 % CI: 0,611 – 0,900, p=0,002; RR= 0,682, 95 % CI: 0,494 – 0,940, p=0,019) vs. 12 % (p=0,110) a 20,5 % (p=0,080) redukcii v pôvodnej populácii štúdie TRIGGER (obrázok nižšie).

Obrázok 10: Ročná miera výskytu exacerbácií súvisiacich s astmou, post-hoc TRIGGER



- Použitie lieku Trimbow 200/6/12,5 µg viedlo k dlhšiemu času do výskytu prvej exacerbácie v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg (HR: 0,80; 95 % CI: 0,69 – 0,93, p=0,004).
- Liek Trimbow 200/6/12,5 µg viedol k inkrementálnej bronchodilatácii na úrovni 130 mL (p<0,001) v porovnaní s liekom Foster 200/6 µg pri parametri FEV₁ pred podaním dávky a v 26. týždni oproti hodnote 73 mL (p=0,003) v pôvodnej populácii TRIGGER štúdie.
- Výskyt TEAE bol medzi PAL populáciou a populáciou pôvodnej štúdie TRIGGER podobný 71,8 % a 77,3 % pre liek Trimbow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg v porovnaní s 70,6 % a 81,6 % pre liek Trimbow 200/6/12,5 µg a Foster 200/6 µg.

Referencie k prílohe 2

1. Virchow, J., a kol.: Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials Lancet. 2019; Volume 394; 1737-1749.
2. Virchow J.C., a kol.: Effect of Medium ICS Dose Fixed Combination Extra Fine Beclomethasone Dipropionate, Formoterol Fumarate, and Glycopyrronium Bromide (BDP/FF/GB) pMDI on Lung Function in Asthmatics with Persistent Airflow Limitation (PAL):. A Post-Hoc Analysis of the Trimaran Study. In B31. ASTHMA CLINICAL TRIALS (pp. A3009-A3009): American Thoracic Society, 2020.
3. Singh D., a kol.: Effect of High ICS Dose Fixed Combination Extra Fine Beclomethasone Dipropionate, Formoterol Fumarate, and Glycopyrronium Bromide (BDP/FF/GB) on Lung Function in Asthmatics with Persistent Airflow Limitation (PAL):. A Post-Hoc Analysis of the TRIGGER Study. In B31. ASTHMA CLINICAL TRIALS (pp. A3005-A3005): American Thoracic Society 2020.

Príloha č.3 Významné súhrnné články z odbornej literatúry

Virchow, J., a kol.: Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials Lancet. 2019; Volume 394; 1737-1749