

Warszawa, dnia 17 lutego 2021 roku

**Szanowny Pan**  
**Roman Topór-Mądry**  
**Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Dotyczy pisma znak OT.4230.2.2021.4.AS**

W odpowiedzi na pismo nr OT.4230.2.2021.4.AS dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 62,5 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045524**
- **Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 127,5 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045531**
- **Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 260 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045548,**

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków proszę o przyjęcie uzupełnienia elementów modyfikujących przedmiotowy wniosek.

Wraz z pismem przekazuję:

- Odpowiedź na uwagi w sprawie minimalnych wymagań – opisane poniżej w niniejszym piśmie
- Uaktualnione analizy HTA w tym: analizę problemu decyzyjnego, analizę kliniczną, analizę ekonomiczną, analizę wpływu na budżet.
- Pełne teksty publikacji uwzględnionych w analizach HTA,

W odniesieniu do uwag w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego poniżej przedstawiam odpowiedzi:

I. w ramach wszystkich analiz:

1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przeprowadzone przez wnioskodawcę wyszukiwanie wytycznych refundacyjnych nie było aktualne na dzień złożenia wniosku (pominięto m.in. dokument ZIN). Jednocześnie ze względu na wejście w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r., zwracam się z prośbą o aktualizację analiz w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii opcjonalnych.

**Odp. Przedłożone przez Wnioskodawcę analizy są aktualne na dzień złożenia wniosku.**

W szczególności ceny i sposób finansowania leków uwzględnionych w analizie nie uległy zmianie i są zgodne z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. Jednocześnie należy zauważyć, że zgodnie z treścią Rozporządzenia **nie jest wymagane** przedstawienie wszystkich rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA na świecie, również wytyczne HTA nie są w tym zakresie precyzyjne – nie wskazują krajów z których należy przedstawić rekomendacje finansowe: „Należy przedstawić aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach.”. W związku z czym zwyczajowo w analizie problemu decyzyjnego przedstawiane są rekomendacje finansowane odnośnie do ocenianej technologii z kilku wybranych i uznanych na świecie agencji HTA (np. NICE, PBAC, SMC, HAS, CADTH), a podejście to do tej pory nie było kwestionowane przez AOTMiT. **Ponadto Wnioskodawca w ramach przedłożonego wniosku refundacyjnego przedstawił listę krajów, w których oceniana technologia podlega refundacji, a lista ta była aktualna na dzień złożenia wniosku.**

Z kolei odnosząc się do wskazanego w uwadze dokumentu opublikowanego przez holenderski Narodowy Instytut Zdrowia (*Zorginstituut Nederland* - ZIN) odnośnie do finansowania produktu leczniczego Aectura® Breezhaler® należy zaznaczyć, że była ona pozytywna i wskazywała na zasadność refundacji wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Ponadto wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT przeprowadzono aktualizację wyszukiwania rekomendacji finansowych. W toku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo dwie nowe rekomendacje finansowe (CADTH, HAS) – obie wskazują na zasadność finansowania produktu leczniczego Aectura® Breezhaler® we wnioskowanej populacji chorych.

**Tabela 1.**  
**Rekomendacje agencji HTA oraz ZIN odnośnie do finansowania produktu Ateectura® Breezhaler® w terapii astmy**

Preparat	Nazwa handlowa	AOTMiT	NICE	SMC	PBAC	CADTH	HAS	ZIN
MF/IND	Ateectura® Breezhaler®	W toku	x	x	R [1]	R [2]	R [3]	R [4]

R – Rekomendacja pozytywna

II. w ramach Analizy Klinicznej (AKL):

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

**Odp.** Przedłożone przez Wnioskodawcę analizy spełniają obowiązujące w dniu złożenia wniosku (1 grudnia 2020 r.) minimalne wymagania opisane w Rozporządzeniu MZ z 2012 r., gdyż zawierają porównanie z „co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną”, tj. lekiem FP/SAL (lek z grupy ICS/LABA). Za uwzględnieniem FP/SAL jako komparatora dla ocenianej technologii przemawiają następujące argumenty:

1. Wg raportu NFZ za 2019 rok **FP/SAL jest najczęściej stosowanym lekiem z grupy ICS/LABA** w astmie zarówno w grupie wiekowej >17 r.ż. i grupie <18 r.ż. (Wykres 1). Powyższe potwierdzają dane sprzedażowe NFZ (w ramach serwisu [ikarpro.pl](http://ikarpro.pl)). Wg tych danych w 2019 roku FP/SAL był najczęściej stosowanym lekiem w zakresie niskich, średnich i wysokich dawek (dane bez względu na wskazanie rejestracyjne preparatu ICS/LABA) (Wykres 2), a przeprowadzone oszacowania (ekstrapolacja danych) wskazują, że obserwowany trend utrzyma się także w 2020 roku (Wykres 3).

**Nie można zatem zgodzić się ze stwierdzeniem AOTMiT, jakoby BUD/FORM i BDP/FORM stanowiły opcje najczęściej stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w populacji docelowej Wykres 1, Wykres 2).**

2. Mając na uwadze wysokie rozpowszechnienie preparatu FP/SAL, wydaje się, że wnioskowana technologia w pierwszej kolejności będzie zastępować właśnie ten lek.
3. Wytyczne praktyki klinicznej GINA [5] w populacji docelowej zalecają stosowanie preparatów ICS/LABA, przy czym nie wskazują leku preferowanego a to oznacza że wszystkie leki z grupy ICS/LABA traktowane są równorzędnie pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Powyższe potwierdzają również wyniki przeglądu systematycznego opracowanego przez kanadyjską agencję HTA (CDATH), w którym dokonano porównania leków z grupy ICS/LABA między sobą [6]. Wyniki wspomnianego przeglądu wskazują, na brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy preparatami z grupy ICS/LABA: „*The failure of these studies to identify clinically important quality-of-life benefits or exacerbation reductions suggests a lack of difference*”

between the treatments”. Oznacza to, że porównanie wnioskowanej technologii z FP/SAL należy uznać za reprezentatywne dla całej grupy leków ICS/LABA.

4. Dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (dawka wysoka) z FP/SAL (dawka wysoka) dostępne jest wysokiej wiarygodności badanie randomizowane PALLADIUM [7].

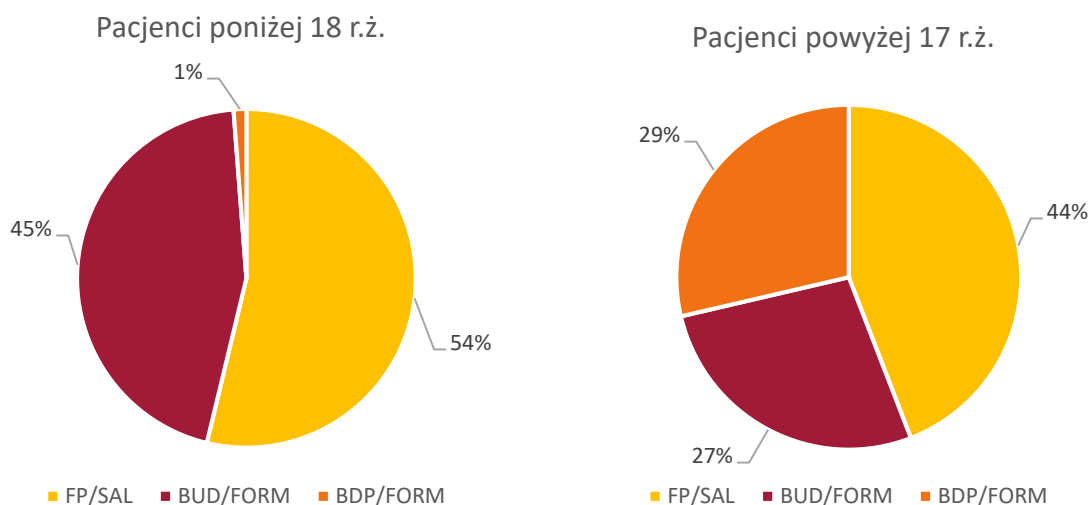
W przypadku BUD/FORM i BDP/FORM takie dowody naukowe nie istnieją, a to oznacza że do przeprowadzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa konieczne byłoby przeprowadzenie porównania pośredniego – które w hierarchii wiarygodności dowodów naukowych jest uznawane za źródło o niższej wiarygodności niż dowody naukowe bezpośrednio porównujące ocenianą technologię z komparatorem.

5. FP/SAL w postaci produktu leczniczego Asaris® w dawkach niskich i średnich (perspektywa pacjenta) a także wysokiej (perspektywa NFZ) jest opcją najtańszą spośród preparatów z grupy ICS/LABA. Powyższe zgodnie z wytycznymi HTA stanowi dodatkową przesłankę za uwzględnieniem tej opcji jako reprezentatywnego komparatora dla terapii z grupy ICS/LABA.

Podsumowując, zgodnie z Rozporządzeniem MZ porównanie wnioskowanej technologii z innymi niż FP/SAL lekami z grupy ICS/LABA, tj. BUD/FORM oraz BDP/FORM po pierwsze nie jest wymagane ponieważ spełniony jest warunek o porównaniu z „co najmniej jedną technologią opcjonalną” a po drugie nie jest konieczne do przeprowadzenia wiarygodnej oceny wnioskowanej technologii medycznej, gdyż przedstawione w ramach przedłożonej analizy klinicznej porównanie ocenianej technologii z FP/SAL można uznać za reprezentatywne dla porównania z wszystkimi refundowanymi preparatami ICS/LABA.

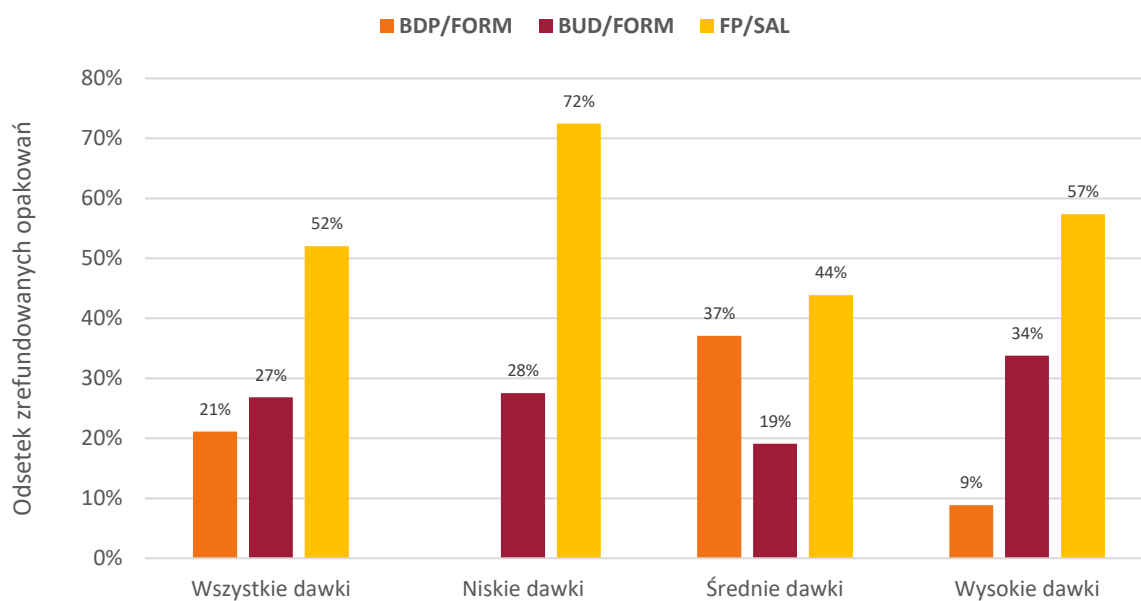
#### Wykres 1.

Odsetki pacjentów realizujących recepty na refundowane preparaty ICS/LABA w 2019 roku [8]



Dane dotyczą wszystkich refundowanych wskazań preparatów ICS/LABA.

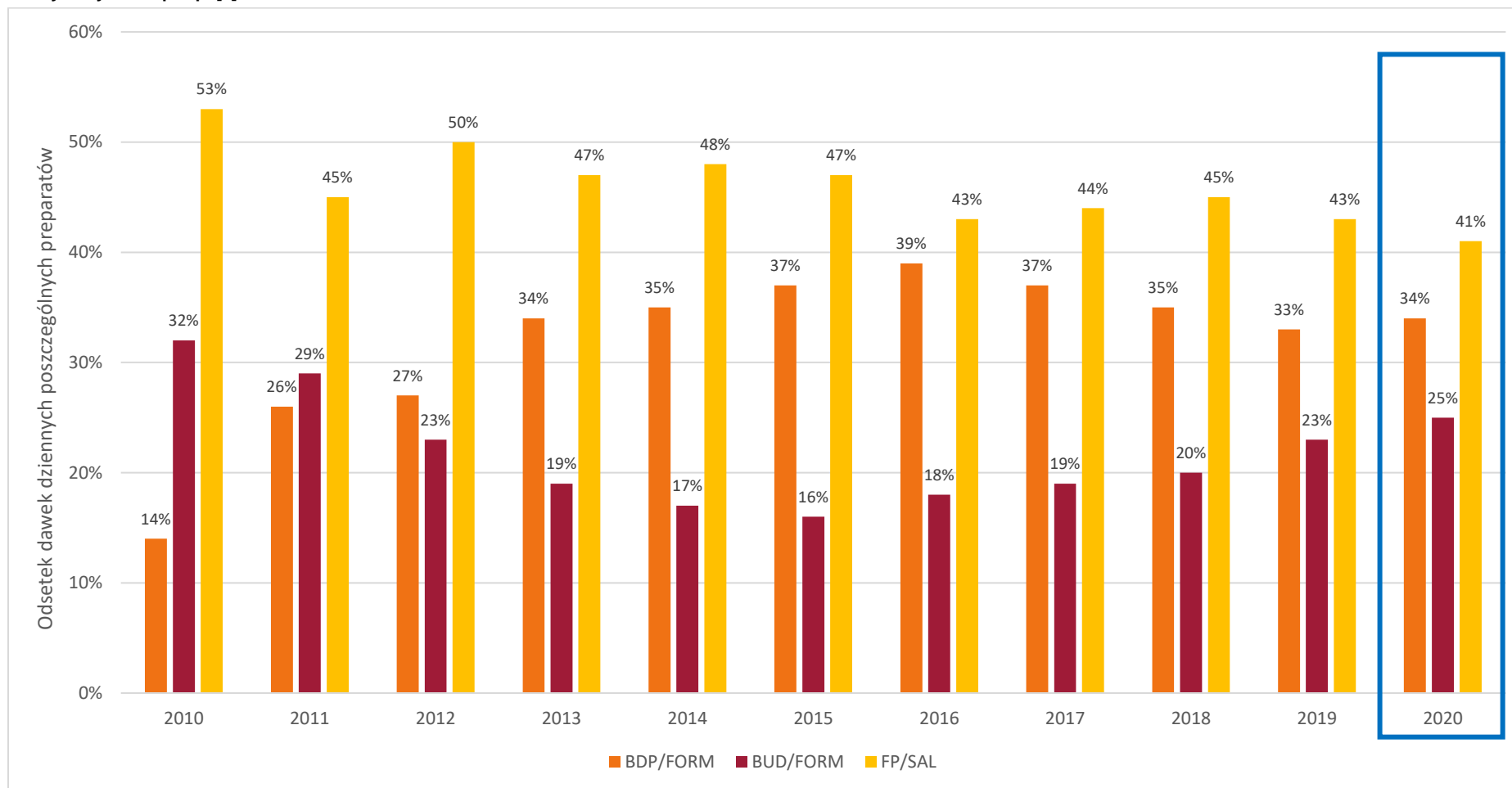
**Wykres 2.**  
**Rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA (odsetek zrefundowanych opakowań) w Polsce w 2019 roku na podstawie informacji z bazy danych ikarpro.pl [9]**



Dane dotyczą wszystkich refundowanych wskazań preparatów ICS/LABA.

Wykres 3.

Rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA (odsetek zrefundowanych dawek dziennych) w Polsce w latach 2010-2019 oraz ekstrapolacja na 2020 rok na podstawie informacji z bazy danych ikarpro.pl [9]



Niebieską ramką zaznaczono dane ekstrapolowane na 2020 rok.  
Dane dotyczą wszystkich refundowanych wskaźników preparatów ICS/LABA.

III. w ramach Analizy Ekonomicznej (AE):

1. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono zestawienia wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz każdej z porównywanych technologii opcjonalnych w analizowanej populacji.

W analizach wnioskodawcy oszacowania cen i marż dokonano z uwzględnieniem dobowej dawki leku zgodnej z ChPL. Zgodnie z art. 5 ustawy o refundacji, w przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń, o których mowa w art. 4, 6, 7, 9 i art. 13–15, przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD. W związku z powyższym istnieje konieczność wyjaśnienia podejścia obranego w analizach wnioskodawcy.

**Odp. 1)** Dotyczy uwagi, że „nie przedstawiono zestawienia wyników zdrowotnych”

W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono wyników zdrowotnych, gdyż zgodnie z wynikami analizy klinicznej analizę tę opracowano w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA), która uwzględnia jedynie wyniki ekonomiczne wynikające z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównanej technologii opcjonalnej (terapia preparatami z grupy ICS/LABA obecnie refundowanymi) w analizowanej populacji. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono dodatkowo wyniki dla porównania preparatu Ateectura® Breezhaler® z terapią FP/SAL (uwzględnioną jako komparator w analizie klinicznej) oraz terapią najtańszym preparatem ICS/LABA w tej samej dawce ICS.

2) Dotyczy uwagi, że „oszacowania cen i marż dokonano z uwzględnieniem dobowej dawki leku zgodnej z ChPL”

WHO nie wyznaczyło DDD dla połączenia indakaterolu i mometazonu furoinianu. Dostępne są DDD jedynie dla pojedynczo stosowanych substancji.

Zapisy ustawy refundacyjnej dotyczące sposobu wyznaczania cen i marż leków zawierających więcej niż jedną substancję czynną nie precyzują, jak wyznaczyć koszt DDD dla substancji czynnej zawartej w takim leku, a w konsekwencji wybrać substancję o najwyższym koszcie DDD. Jednocześnie obliczenia analityków AOTMiT przedstawione w AWA dla leku Fostex® Nexthaler® [39] sugerują, że jako podstawę obliczeń należy przyjąć DDD dla składowej substancji czynnej o najmniejszej liczbie DDD w opakowaniu. Zgodnie z WHO DDD dla mometazonu furoinianu wynosi 400 µg, zaś dla indakaterolu 150 µg. Oznacza to, że w opakowaniu niskiej, średniej i wysokiej dawki produktu Ateectura® Breezhaler® znajduje się 30 DDD indakaterolu oraz odpowiednio 6, 12 i 24 DDD mometazonu furoinianu. W świetle powyższego dla preparatu Ateectura® Breezhaler® należałoby przyjąć liczbę DDD wyznaczoną na podstawie DDD dla mometazonu furoinianu – w poszczególnych opakowaniach preparatu w dawce niskiej, średniej i wysokiej ICS zawarte byłoby wtedy odpowiednio 6, 12 i 24 DDD.

W ramach tych samych obliczeń analitycy AOTMiT zwracają jednak uwagę, że dawki DDD dla leku złożonego nie należy wyznaczać bez odniesienia do zalecanego sposobu dawkowania tego leku, jak

również składowych substancji czynnych. Należy zatem zauważyć, że stosowanie preparatu Ateectura® Breezhaler® zgodnie z DDD wyznaczonym dla mometazonu furoinianu (400 µg na dobę) skutkowałoby podawaniem pacjentowi:

- 5 zalecanych dziennych dawek produktu Ateectura® Breezhaler® w niskiej dawce ICS i odpowiednio 750 µg indakaterolu,
- 2,5 zalecanej dziennej dawki produktu Ateectura® Breezhaler® w średniej dawce ICS i odpowiednio 375 µg indakaterolu oraz
- 1,25 zalecanej dziennej dawki produktu Ateectura® Breezhaler® w wysokiej dawce ICS i odpowiednio 187,5 µg indakaterolu na dzień.

Zalecana dzienna dawka preparatu Ateectura® Breezhaler® wynosi jedno podanie, co odpowiada zalecanej dawce maksymalnej indakaterolu 150 µg. Oznacza to, że stosowanie preparatu Ateectura® Breezhaler® w dawce odpowiadającej dawce DDD wyznaczonej w oparciu o zawartą w preparacie ilość mometazonu furoinianu skutkowałoby przekroczeniem maksymalnej zalecanej dawki indakaterolu. W świetle wniosku wnioskodawcy przeprowadzonego przez analityków AOTMiT w analizie dla leku Fostex® Nexthaler® w takim przypadku DDD dla leku złożonego należy wyznaczyć na DDD dla składowej substancji czynnej o większej liczbie DDD w opakowaniu – w przypadku preparatu Ateectura Breezhaler indakaterolu.

Ministerstwo Zdrowia podobne do opisanego podejście stosowało jak dotąd w przypadku szeregu leków złożonych ICS/LABA z grup limitowych 199.1, 199.2 i 199.3, np. produktów Bufomix Easyhaler®, Symbicort® Turbuhaler®, Fostex®, DuoResp® Spiromax®, Symbicort®, Airbufo® Forspiro®. W oszacowaniach cen i marż dla tych leków uwzględniano zastosowanie DDD określone zgodnie z dawkowaniem z charakterystyk produktów leczniczych (ChPL), co sugeruje, że podejście takie powinno zostać zastosowane także w przypadku preparatu Ateectura® Breezhaler®.

W związku z powyższym do wyznaczenia limitu finansowania, ceny detalicznej, poziomu odpłatności NFZ i pacjenta dla preparatu Ateectura® Breezhaler® przyjęto liczbę 30 DDD wyznaczoną zgodnie z dawkowaniem leku zgodnie z ChPL, a także DDD dla indakaterolu.

Uzasadnienie obranego podejścia przy wyborze liczby DDD zawartej w poszczególnych opakowaniach preparatu Ateectura® Breezhaler® zostało uzupełnione w opisie analizy wpływu na budżet.

*2. Nie przedstawiono wszystkich cen zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero (§ 5 ust. 4 Rozporządzenia).*

*Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna powinna zawierać kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w analizie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3*



ustawy o refundacji. Wnioskodawca jako cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 przedstawił cenę zbytu netto produktu Atecura Breezhaler, przy której współczynnik CUR dla interwencji jest nie wyższy niż współczynnik CUR dla komparatora tj. wszystkich refundowanych terapii ICS/LABA. Należy wskazać, iż cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji „musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. Z uwagi na powyższe istnieje konieczność przeprowadzenia stosowanych obliczeń względem najtańszych leków z grup limitowych 199.1, 199.2 i 199.3 z odrębnym uwzględnieniem poszczególnych komparatorów: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM.

**Odp.** Analiza wrażliwości opracowana w ramach przedłożonej analizy ekonomicznej zawierała porównanie preparatu Atecura® Breezhaler® z FP/SAL. W odpowiedzi na przedmiotową uwagę Agencji analizę tę uzupełniono o porównania preparatu Atecura® Breezhaler® z najtańszymi preparatami z grupy ICS/LABA o tej samej dawce ICS, tj. odpowiednio z grup limitowych 199.1, 199.2 i 199.3.

**IV. w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):**

1. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§6 ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca przedstawił informację, iż produkt leczniczy Atecura Breezhaler nie jest obecnie stosowany w Polsce. Tymczasem na stronie internetowej [www.allecco.pl](http://www.allecco.pl) znajdują się informacje o produkcie. W związku z powyższym proszę o odniesienie się do powyższej informacji.

**Odp.** Zgodnie z informacjami dostarczonymi przez Producenta w momencie złożenia wniosku refundacyjnego (1 grudnia 2020 r.) preparat Atecura® Breezhaler® był dostępny w obrocie w Polsce na co dowodem jest faktura sprzedaży leku do hurtowni. W tym samym czasie nie odnotowano sprzedaży detalicznej.

2. AWB nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie przejęcia przez Atecura Breezhaler rynku od innych nierefundowanych produktów dwuskładnikowych stosowanych w analizowanej populacji.

**Odp.** Biorąc pod uwagę koszt preparatów ICS/LABA, wydaje się, że pacjenci obecnie leczeni nierefundowanymi preparatami z tej grupy to:

- przede wszystkim pacjenci ze wskazaniem innym niż astma (stosujący ICS/LABA z powodu kaszlu niejasnego pochodzenia lub poinfekcyjnego oraz pacjenci leczeni „na próbę”),
- osoby nieubezpieczone w NFZ (obcokrajowcy oraz Polacy mieszkający na stałe zagranicą),

- pacjenci lekarzy nieposiadających umów z NFZ,
- pacjenci stosujący nierefundowany preparat Relvar® Ellipta®.

Proponowany zakres refundacji preparatu Ateectura® Breezhaler® pokrywa się z zakresem refundacji innych preparatów ICS/LABA lub jest od niego węższy. W związku z powyższym pacjenci z astmą, którzy obecnie - pomimo dostępności szerokiego spektrum preparatów refundowanych - stosują nierefundowane preparaty ICS/LABA, najpewniej będą je stosować także w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Ateectura® Breezhaler®.

Potencjalnie możliwą sytuacją, w której prawdopodobna byłaby zamiana nierefundowanego leku na preparat Ateectura® Breezhaler® w przypadku wprowadzenia jego refundacji w leczeniu astmy, byłoby stosowanie obecnie nierefundowanego preparatu Ateectura® Breezhaler® lub Relvar® Ellipta® (jedynie obecnie dostępne leki podawane jednorazowo w ciągu dnia, a zatem o podobnej przewodze nad preparatami refundowanymi, które są podawane co najmniej dwa razy na dobę). Pacjenci leczeni tymi lekami mogliby zastosować w ich miejsce refundowany preparat Ateectura® Breezhaler® w przypadku wprowadzenia jego refundacji w terapii astmy. Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Zamawiającego sprzedaż preparatu Ateectura® Breezhaler® i Relvar® Ellipta® jest jednak znikoma (3 opakowania preparatu Ateectura® Breezhaler® od momentu rejestracji do dnia przedłożenia niniejszego pisma, 167 opakowań preparatu Relvar® Ellipta® w roku 2020, przy czym brak sprzedaży od czerwca 2020 roku). W związku z tym pominięcie tych danych w obliczeniach pozostaje bez wpływu na wyniki analizy.

3. *AWB nie zawiera czytelnych zestawień tabelarycznych wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5. (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie:* Przedstawione w analizie wpływu na budżet oszacowania prowadzące do uzyskania liczby wykorzystanych opakowań leku Ateectura Breezhaler nie są opisane w wystarczający i w pełni zrozumiały sposób. Dla niektórych danych brak jest odniesień do źródeł.

**Odp.** Wskazane braki zostaną uzupełnione, a niejasności doprecyzowane.

4. *Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być dokonane w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie:* AWB nie zawiera wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych populacyjnych. Co więcej dane populacyjne opisane są w niejasny sposób (brak odniesień do źródeł). Zasadnym jest przedstawienie wariantu opartego na danych dotyczących liczebności populacji w ramach analizy wrażliwości.

**Odp.** Dane pochodzące z badań eksperymentalnych wskazują, że stosowanie się pacjentów z astmą do zaleceń lekarskich w warunkach kontrolowanych badań klinicznych wynosi zwykle >80%, choć nawet w takich warunkach zdarzają się badania z *compliance* (określającym stopień, w jakim pacjenci stosują się do zaleceń dotyczących stosowania leków) na poziomie 70%. Dane pochodzące z badań

obserwacyjnych, odzwierciedlających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej, wskazują, że odsetek ten najczęściej jest znacznie niższy i kształtuje się na poziomie 30–50% [11].

Dane przedstawione w raporcie „NFZ o astmie” [8] potwierdzają, że w warunkach polskich *compliance* u pacjentów z astmą stanowi poważne wyzwanie terapeutyczne – aż 70% pacjentów z astmą spośród leczonych budezonidem w ciągu 540 dni obserwacji przyjęło dawkę odpowiadającą <90 DDD tego leku (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Odsetki osób w poszczególnych grupach wiekowych według liczby DDD związanej z realizacją recept na refundowane leki z substancją czynną budesonidem w 540 dniowym okresie obserwacji

Grupa wiekowa	Liczba osób (tys.)	Poniżej 90 DDD	90-179 DDD	180-359 DDD	360-431 DDD	432 i więcej DDD
0-5	27,9	91,9%	6,5%	1,5%	0,1%	0,1%
6-10	38,4	89,9%	7,8%	2,2%	0,1%	0,1%
11-17	16,1	84,8%	11,6%	3,3%	0,2%	0,1%
18-40	12,6	66,3%	18,9%	10,8%	1,5%	2,4%
41-55	9,5	47,4%	21,9%	20,3%	3,4%	7,0%
56-70	21,3	37,0%	21,0%	24,1%	4,8%	13,1%
71+	18,0	28,9%	19,5%	28,5%	6,2%	16,9%
<b>Łącznie</b>	143,9	69,4%	13,3%	10,7%	1,9%	4,8%

R – Rekomendacja pozytywna

W świetle powyższego należy uznać, że *compliance* jest istotnym parametrem, który obok czasu trwania terapii determinuje wielkość sprzedaży leków stosowanych w terapii astmy. Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w opracowanej analizie wpływu na budżet dla preparatu Atecura® Breezhaler® bez uwzględnienia tych parametrów byłoby obarczone dużą niepewnością i prowadziłoby z pewnością do przeszacowania wydatków na leki. Jednocześnie naturalnym źródłem danych na temat realizacji tych parametrów u pacjentów z populacji docelowej w warunkach polskich są dane sprzedażowe dla leków ICS/LABA w Polsce. Jest to też źródło o wiarygodności z oczywistych względów przewyższającej wiarygodność wyników badań obserwacyjnych, w tym w szczególności zagranicznych dotyczących poziomu przestrzegania zaleceń lekarskich w terapii astmy. Oszacowanie wydatków płatnika publicznego na podstawie danych populacyjnych skompilowanych z danymi sprzedażowymi dla leków ICS/LABA, określającymi *compliance* i czas trwania terapii tymi lekami, prowadziłoby jednak do uzyskania wyników identycznych jak w przypadku wykorzystania wyłącznie danych sprzedażowych. W związku z powyższym odstąpiono od wyznaczania wydatków w oparciu o dane populacyjne, gdyż wartość informacyjna takich oszacowań, biorąc pod uwagę dostępność danych sprzedażowych, byłaby znikoma. Podejście takie było wielokrotnie akceptowane przez Agencję (przykładowo dla leków Symbicort® i Anoro® Elipta® w leczeniu POChP, Fostex® Nexthaler® w leczeniu astmy) [10, 12, 13], czego należy się spodziewać również w tym przypadku.

Wskazane braki w opisie danych populacyjnych zostaną uzupełnione, a niejasności doprecyzowane.

V. *w ramach wskazania źródeł danych*

1. *Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8 pkt 1 Rozporządzenia).*

**Odp.** Pliki pdf. do ww. raportów z badań klinicznych firmy Novartis, tj. do badania QUARTZ i PALLADIUM zostaną przekazane AOTMiT.

2. *Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia).*

**Odp.** Wskazane braki zostaną uzupełnione.

Z poważaniem:

Cezary Głogowski  
Dyrektor Działu Refundacji i Polityki Cenowej

## Bibliografia:

1. PBAC. (2020) Rekomendacja finansowa PBAC w sprawie Atectura® Breezhaler®. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf> (31.8.2020).
2. (2021) Rekomendacja finansowa CADTH w sprawie Atectura® Breezhaler®. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0646%20Atectura%20Breezhaler%20-%20CDEC%20Final%20CDEC%20Recommendation%20November%2026%2C%202020\\_for%20posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0646%20Atectura%20Breezhaler%20-%20CDEC%20Final%20CDEC%20Recommendation%20November%2026%2C%202020_for%20posting.pdf).
3. (2020) Rekomendacja finansowa HAS w sprawie Atectura® Breezhaler®. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3227238/fr/atectura-breezhaler-16122020-avis-ct18842](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227238/fr/atectura-breezhaler-16122020-avis-ct18842).
4. (2020) Rekomendacja finansowa ZIN w sprawie Atectura® Breezhaler®. Dostęp: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/09/24/gvs-advies-atectura-bij-astma>.
5. GINA. (2020) Wytyczne GINA. Globalna Strategia Zarządzania i Zapobiegania Astmie z 2020 r. Dostęp: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf).
6. Bond K, Coyle D, O'Gorman K. (2009) Long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid combination therapy for adult persistent asthma: systematic review of clinical outcomes and economic evaluation. CADTH Dostęp: [http://www.cadth.ca/media/pdf/480\\_LABA\\_&\\_ICCT\\_for\\_Adult\\_Persistent\\_Asthma\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/480_LABA_&_ICCT_for_Adult_Persistent_Asthma_tr_e.pdf).
7. van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, Gon Y, Noga O, Richard A, de los Reyes A, Shu X, Pethe A, Tanase A-M, D'Andrea P. (2020) Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *Lancet Respir. Med.*S2213260020301788.
8. NFZ. (2020) NFZ o zdrowiu. Astma. Dostęp: [https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz\\_o\\_zdrowiu\\_astma.pdf](https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf).
9. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (19.12.2016).
10. AOTMiT. (2014) Analiza weryfikacyjna - Wniosek o objęcie refundacją leku Fostex Nexthaler (beklometazon i formoterol) we wskazaniu: astma. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/235/AWA/235\\_AWA\\_OT\\_4350\\_40\\_Fostex\\_Nexthaler\\_astma\\_2014.11.28.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/235/AWA/235_AWA_OT_4350_40_Fostex_Nexthaler_astma_2014.11.28.pdf).
11. AOTMiT. (2015) Analiza weryfikacyjna - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Anoro (umeclidiniowy bromek + wilanterol) we wskazaniu: „W podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/001/AWA/001\\_AWA\\_OT\\_4350\\_1\\_Anoro\\_pochp\\_2015.03.12.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/001/AWA/001_AWA_OT_4350_1_Anoro_pochp_2015.03.12.pdf).
12. AOTMiT. (2018) Analiza weryfikacyjna - Wniosek o objęcie refundacją leku Symbicort (budesonidum + formoteroli fumaras dihydricus) we wskazaniu:przewlekła obturacyjna choroba płuc. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/131/AWA/131\\_AWA\\_OT.4330.10.2018\\_Symbicort\\_20.09.2018.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/131/AWA/131_AWA_OT.4330.10.2018_Symbicort_20.09.2018.pdf).

## Otrzymują:

- 1) Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji,
- 2) a/a.