



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Aectura Breezhaler
(indakaterol i mometazonu furoinian)
we wskazaniu: podtrzymujące leczenie
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**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4320.2.2021

Data ukończenia: 18 marca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACQ	Asthma Control Questionnaire
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	zdarzenia niepożądane (<i>ang. adverse event</i>)
AER	średnia roczna częstość zaostrzeń (<i>ang. Annualized Exacerbations Rate</i>)
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATS	American Thoracic Society
AQLQ-S	kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>ang. Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BDP/FOR	beklometazon i formoterol
BTS	British Thoracic Society
BUD/FOR	budezonid i formoterol
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (<i>ang. confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen
CZN	cena zbytu netto
DDD	zdefiniowana dawka dobową (<i>ang. Defined Daily Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DPI	inhalator proszkowy jednodawkowy (<i>ang. dry powder inhaler</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
ERS	European Respiratory Society
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>ang. European Medicines Agency</i>)
FAS	populacja obejmująca pacjentów z kompletnymi danymi (<i>ang. full analysis set</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>ang. Food and Drug Administration</i>)
FeNO	badanie poziomu tlenu azotu w powietrzu wydychanym
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>ang. Forced expiratory volume in 1 second</i>)
FP/SAL	flutikazonu propionian i salmeterol
FVC	natężona pojemność życiowa (<i>ang. Forced vital capacity</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GINA	Global Initiative for Asthma
H	wysoka dawka ICS (<i>ang. high</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	współczynnik hazardu (<i>ang. hazard ratio</i>)

HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICS	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
IgE	immunoglobuliny E
Inkr.	inkrementalny
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długodziałający $\beta 2$ -agonista/beta-2 mimetyk (ang. <i>long-acting $\beta 2$ agonist</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square means</i>)
LTRA	leki przeciwleukotrienowe (ang. <i>leukotriene receptor antagonist</i>)
M	średnia dawka ICS (ang. <i>medium</i>)
MCID	minimalna, klinicznie istotna różnica (ang. <i>minimal clinically important difference</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
mITT	zmodyfikowana grupa pacjentów włączonych do leczenia (ang. <i>modified intention-to-treat</i>)
MART	terapia podtrzymująca i ratunkowa z tego samego inhalatora (ang. <i>maintenance and reliever therapy</i>)
MF/IND	mometazonu furoinian i indacaterol
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAEPP	National Asthma Education and Prevention Program
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OCS	doustne kortykosteroidy (ang. <i>oral corticosteroids</i>)
PACT	komputerowy program do randomizacji pacjentów (ang. <i>patient allocation for clinical trials</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
RCT	randomizowane badanie kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RWD	badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>)
SABA	krótko działające $\beta 2$ -mimetyki (ang. <i>short acting beta2-agonists</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

SGRQ	kwestionariusz oceniający jakość życia (ang. <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UPRL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych
WLF	wysokość limitu finansowania
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	42
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	43
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	44
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	44
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	53
4.3.	Komentarz Agencji	53
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	56
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	56
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	66
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	73
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	76
6.3.	Komentarz Agencji	76
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	84
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	91
14.	Źródła.....	92
15.	Załączniki.....	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami

13.01.2021 r.
PLR.4500.1371.2020
PLR.4500.1372.2020
PLR.4500.1373.2020

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

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

podtrzymujące leczenie 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.




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

- Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), 125 mcg + 260 mcg: 
 - Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), 125 mcg + 127,5 mcg: 
 - Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), 125 mcg + 32,5 mcg: 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
-

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited
Vista Building,
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Marynarska 15

02-674, Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 13 stycznia 2021 r., znak PLR.4500.1371.2020, PLR.4500.1372.2020, PLR.4500.1373.2020 Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27 stycznia 2021 r., znak OT.4230.2.2021.4.AS. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17 lutego 2021 r. wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Aectura® Breezhaler®, W leczeniu astmy oskrzelowej, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 2.00, HTA Conculring, Kraków – wrzesień 2020.
- [REDAKTOWANE], Aectura® Breezhaler®, W leczeniu astmy oskrzelowej, Analiza kliniczna, wersja 2.00, HTA Conculring, Kraków – wrzesień 2020.
- [REDAKTOWANE], Aectura® Breezhaler®, W leczeniu astmy oskrzelowej, Analiza ekonomiczna, wersja 2.0, HTA Conculring, Kraków – listopad 2020.
- [REDAKTOWANE], Aectura® Breezhaler®, W leczeniu astmy oskrzelowej, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.0, HTA Conculring, Kraków – listopad 2020.
- [REDAKTOWANE], Uzupełnienia wymagań minimalnych z dnia 17.02.2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13. niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 260 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045548 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 + 62,5 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045524
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	R03AK14 Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z kortykosteroidami lub innymi lekami, z wyjątkiem leków przeciwcholinergicznym
Substancja czynna	Indakaterol, mometazonu furoinian
Wnioskowane wskazanie	Podtrzymujące leczenie 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
Dawkowanie	<p><u>Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat</u></p> <p>Zalecana dawka to inhalacja jednej kapsułki raz na dobę.</p> <p>Pacjentom należy podawać produkt leczniczy zawierający dawkę furoinian mometazonu odpowiednią do nasilenia ich choroby, a fachowy personel medyczny powinien regularnie oceniać stan pacjenta.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka to 125 µg/260 µg raz na dobę.</p> <p>Produkt leczniczy należy podawać o tej samej porze każdego dnia. Można go podawać niezależnie od pory dnia. W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Należy pouczyć pacjentów, by nie przyjmowali więcej niż jedną dawkę na dobę.</p>
Droga podania	Podanie wziewne Do stosowania wyłącznie z inhalatorem dołączonym do opakowania
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt leczniczy jest skojarzeniem indakaterolu, długo działającego agonisty receptora beta2-adrenergicznego (LABA) i mometazonu furoinian, czyli wziewnego syntetycznego kortykosteroidu (ang. inhaled synthetic corticosteroid, ICS).</p> <p><u>Indakaterol</u></p> <p>Farmakologiczne działanie agonistów receptorów beta2-adrenergicznych, w tym indakaterolu, przynajmniej częściowo wynika ze zwiększonego stężenia cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cykliczny AMP), co powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli.</p> <p>Po inhalacji, indakaterol wykazuje miejscowe działanie rozszerzające oskrzela w płucach. Indakaterol jest częściowym agonistą ludzkiego receptora beta2-adrenergicznego, o nanomolarnym potencjale. W wyizolowanym oskrzeli ludzkim indakaterol wykazuje szybki początek działania i długi okres działania.</p> <p>Chociaż receptory beta2-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w mięśniach gładkich oskrzeli, a receptory beta1-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w ludzkim sercu, to receptory beta2-adrenergiczne występują także w ludzkim sercu, gdzie stanowią 10 do 50% wszystkich receptorów adrenergicznych.</p> <p><u>Mometazonu furoinian</u></p> <p>Mometazonu furoinian jest syntetycznym kortykosteroidem o wysokim powinowactwie do receptorów dla glikokortykosteroidów i miejscowych właściwościach przeciwzapalnych. W warunkach <i>in vitro</i> mometazonu furoinian hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u pacjentów z alergią. W hodowlach komórkowych mometazonu furoinian wykazywał silne działanie hamujące syntezę i uwalnianie IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. Jest także silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów i wytwarzania Th2 cytokin IL-4 i IL-5 w ludzkich limfocytach T CD4+.</p>

Źródło: ChPL Aectura Breezhaler (data dostępu: 16.02.2021 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30 maja 2020*, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Atectura Breezhaler jest wskazany do stosowania 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.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

* w ChPL na dzień 12 marca 2021 r. brak jest informacji o dacie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Powyższa data została uzupełniona w oparciu o ChPL Atectura dostarczoną, przez wnioskodawcę. Ponadto w EPAR dla leku Atectura wskazano, że data dopuszczenia do obrotu leku to 2 kwietnia 2020 r. Źródło do EPAR : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atectura-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 12.03.2021 r.)

Źródło: ChPL Atectura Breezhaler

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Atectura Breezhaler nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Atectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), 125 mcg + 260 mcg, 30, kaps.: [redacted] Atectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), 125 mcg + 127,5 mcg, 30, kaps.: [redacted] Atectura Breezhaler, (indakaterol + Mometazonu furoinian), 125 mcg + 32,5 mcg, 30, kaps.: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Wskazany do stosowania 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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Atectura Breezhaler obejmuje podtrzymujące leczenie 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. Wskazanie to jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt Atectura Breezhaler, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń za odpłatnością [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Grupa limitowa

[REDACTED]

Proponowana cena [REDACTED]

Wnioskodawca zaproponował [REDACTED]

¹ Wyjątek stanowi lek Symbicort w grupie limitowej 199.2, który refundowany jest za odpłatnością 30% we wskazaniu przewlekła obturacyjna choroba płuc

Wg portali alleco.pl oraz lekinfo24.pl produkt Atectura Breezhaler jest obecnie dostępny dla polskich pacjentów w cenie ok. 240 PLN niezależnie od prezentacji leku.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Astmę definiuje się jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie skutkuje nadreaktywnością oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli prowadzi do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, które to objawy występują głównie w nocy i nad ranem. Napadom objawów towarzyszą zwykle rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która często ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia. [OT.422.28.2019]

Epidemiologia

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Szacuje się, że chorobowość w dorosłej populacji waha się od 3 do 15%, przy czym istnieją różnice pomiędzy poszczególnymi krajami. W Polsce chorobowość kształtuje się na poziomie 5,4%. Około 1 500 osób rocznie umiera w Polsce z powodu astmy. W oparciu o wyniki ogólnopolskiego badania epidemiologicznego *ECAP* (przeprowadzonego w latach 2006-2008) częstość występowania astmy w Polsce oszacowano na 9% w grupie wiekowej 6-7 lat, 10% w grupie 13-14 lat oraz 7% w grupie 20-44 lata. Wedle tych danych na astmę w Polsce może chorować ok. 4 mln osób. Trzy, czterokrotnie częściej na astmę chorują mieszkańcy dużych miast w porównaniu do mieszkańców wsi.

Częstość występowania ciężkiej postaci astmy jest szacowana na 2,4-10% chorych na astmę i zależy od kraju, w którym prowadzono badanie, badanej populacji i przyjętych kryteriów rozpoznania. Częściej na ciężką astmę chorują kobiety, osoby, u których stwierdzono nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy i substancje pochodne). Uważa się, że większość chorych na ciężką astmę to alergicy (w badaniu ENFUMOSA ok. 65%). Wśród alergii najczęściej w tej grupie stwierdza się uczulenie na roztocze kurzu domowego, pleśnie, alergeny karalucha i kota. [OT.422.28.2019]

Klasyfikacja

Ze względu na etiologię wyróżnia się:

- astmę alergiczną – zewnątrzpochodną, w której istotną rolę w patomechanizmie choroby odgrywa alergia. Jeśli udowodniono udział immunoglobuliny E w patogenezie astmy, jest ona określana mianem astmy IgE-zależnej,
- astmę niealergiczną – wewnątrzpochodną, czyli taką, w której nie udaje się wykryć udziału znanych alergenów i udziału swoistych IgE w wyzwalaniu objawów choroby.

Ze względu na typ stanu zapalnego występującego w drogach oddechowych (oceniający na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową. [Niżankowska-Mogilnicka 2020 (mp.pl)]

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 wnioskowane wskazanie zawiera się w kodzie: ICD-10: J45 - astma oskrzelowa, który obejmuje:

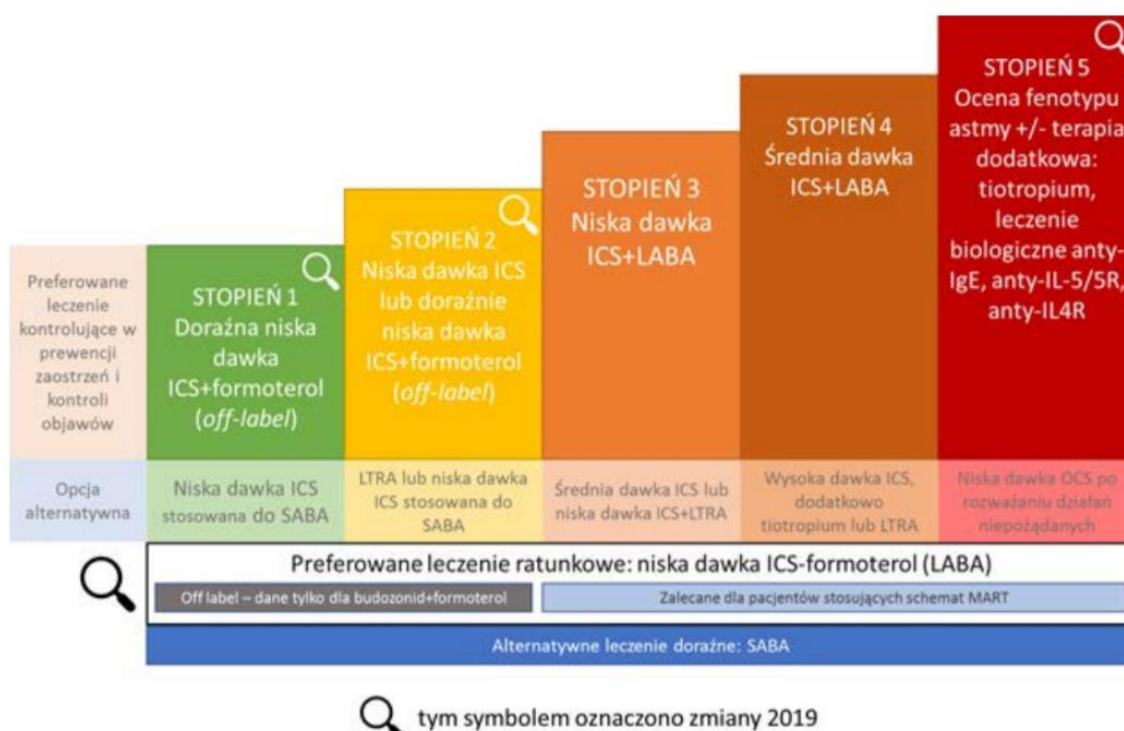
- J45.0 – astma oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn alergiczych,
- J45.1 – astma oskrzelowa niealergiczna,
- J45.8 – astma oskrzelowa mieszana,
- J45.9 – astma oskrzelowa, nieokreślona.

W wytycznych Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 przyjęto następujące definicje dla klasyfikacji astmy ze względu na ciężkość choroby:

1. astma niekontrolowana – astma spełniająca ≥ 1 z poniższych kryteriów:
 - a. zła kontrola objawów (częste objawy lub konieczność częstego doraźnego przyjmowania leków wziewnych, ograniczenie aktywności życiowej przez astmę, przebudzenia w nocy wywołane astmą),

- b. częste zaostrzenia (≥ 2 /rok, trwające przynajmniej 3 dni) wymagające stosowania glikokortykosteroidów (GKS) doustnych lub ciężkie zaostrzenia wymagające hospitalizacji (≥ 1 /rok),
 - c. przetrwała obturacja dróg oddechowych ($FEV_1/FVC < 70\%$ lub poniżej 5 percentyla, $FEV_1 < 80\%$ w próbie rozkurczowej),
 - d. pogorszenie w przypadku próby odstawienia wziewnych kortykosteroidów (ICS) lub systemowych kortykosteroidów (SCS).
2. astma trudna – astma, która pozostaje niekontrolowana pomimo leczenia stopnia 4. lub 5. wg GINA (średnia lub duża dawka GKS wziewnego i drugi lek kontrolujący albo GKS doustny) lub wymagająca takiego leczenia w celu utrzymania dobrej kontroli objawów oraz zmniejszenia ryzyka zaostrzeń.
 3. astma ciężka (podkategoria astmy trudnej) – astma, która pozostaje niekontrolowana pomimo stosowania się chorego do zoptymalizowanego leczenia o maksymalnej intensywności oraz opanowania czynników współistniejących mogących zaostrzać chorobę albo która się nasila po zmniejszeniu dużych dawek leków. [Polok 2019]

Obecnie klasyfikacja stopni zaawansowania astmy opiera się na minimalnym poziomie intensywności leczenia, które pozwala astmę dobrze kontrolować. Pierwszy i drugi stopień to astma łagodna, trzeci i czwarty umiarkowana, a piąty ciężka. [Likońska 2019]



Rysunek 1. Stopnie leczenia astmy oskrzelowej wg GINA 2019 (źródło: Likońska 2019)

Rokowanie

Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli się rozpoczyna w wieku dorosłym, to częściej jest niealergiczna i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli. [Niżankowska-Mogilnicka 2020]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad niniejszą analizą pozyskano dane NFZ za lata 2018 – 2020 dotyczące pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: J45, pacjentów z ww. rozpoznaniem wg kodu ICD-10,

którzy zrealizowali jednocześnie receptę na ICS oraz LABA, a także pacjentów z ww. rozpoznaniem, którzy zrealizowali receptę na leki ICS/LABA w jednym inhalatorze. Zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ liczba pacjentów chorych na astmę wyniosła ok. 322,5 tys. w 2018 r., a w 2019 r. ok. 307,5 tys. osób.

Liczba pacjentów, którzy zrealizowali receptę na preparaty ICS i LABA w jednym czasie (w odstępie tygodnia) wyniosła łącznie w 2018 r. ok. 6 200 osób, a w roku 2019 wyniosła ok. 5 500 osób. Jednak należy wskazać, że dane te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej wielkości populacji stosujących skojarzenie ICS/LABA w oddzielnych inhalatorach, ponieważ dane te obejmują pacjentów, którzy zrealizowali receptę na ICS i LABA w odstępie maksymalnie tygodnia. Z uwagi na różną liczbę DDD w opakowaniach poszczególnych ICS oraz w opakowaniach LABA, część pacjentów może realizować receptę na ICS i LABA w większych odstępach czasu, dlatego też należy interpretować otrzymane dane z ostrożnością.

Z kolei liczba pacjentów z ww. rozpoznaniem, którzy zrealizowali receptę na dwuskładnikowy inhalator ICS/LABA z roku na rok rośnie i w latach 2018, 2019 i I połowa 2020 r. wyniosła odpowiednio: ok. 389,5 tys., 435,2 tys. i ok. 283 tys. pacjentów. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wielkość populacji pacjentów z astmą wg kodu ICD-10: J45 na podstawie danych NFZ

Parametr Rok*	Wielkość dawki ICS	>12 r.ż. <17 r.ż.	>17 r.ż.	ogółem
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J45				
2018	nie dotyczy	19 167	238 766	322 411
2019		17 648	233 713	307 432
2020		7 880	124 196	152 689
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J45, którzy zrealizowali jednocześnie receptę na ICS oraz LABA				
2018	Niskie	106	2 167	3 013
	Średnie	92	405	2 184
	Wysokie	79	1 010	1 531
	Łącznie	257	3 378	6 274
2019	Niskie	73	1 981	2 661
	Średnie	64	341	1 771
	Wysokie	95	969	1 444
	Łącznie	218	3 119	5 492
2020	Niskie	42	1 126	1 438
	Średnie	36	165	703
	Wysokie	51	477	706
	Łącznie	121	1 698	2 684
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J45, którzy zrealizowali jednocześnie receptę na ICS oraz LABA				
2018	Niskie	7 334	8 883	35 614
	Średnie	11 210	206 929	230 517
	Wysokie	2 814	172 176	176 029
	Łącznie	19 008	340 992	389 587
2019	Niskie	6 903	8 649	34 191
	Średnie	16 249	232 589	263 695
	Wysokie	2 639	196 674	200 328
	Łącznie	23 011	381 327	435 196
2020	Niskie	4 315	4 764	18 477
	Średnie	9 088	144 565	160 209
	Wysokie	1 129	124 475	126 027
	Łącznie	13 709	253 850	282 932

* dane za rok 2020 obejmują okres od stycznia 2020 r. do czerwca 2020 r.

W ramach prac nad analizą zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o przedstawienie danych dotyczących liczebności populacji docelowej. W poniższej tabeli zestawiono oszacowania przeprowadzone przez ankietowanych ekspertów.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące liczebności populacji docelowej

Ekspert	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	Prof. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Pacjenci w wieku 12-17 lat				
Obecna liczba chorych w Polsce	700 000	2 500	200 000	<i>Brak wiedzy</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	10 000	-	ok. 5 000	<i>-Brak wiedzy</i>
Odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	25%	20%	ok. 20%	<i>Brak wiedzy</i>
Pacjenci w wieku >17 lat				
Obecna liczba chorych w Polsce	1 500 000	56 000	3 500 000	69,6% chorych powyżej 18 r.ż.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	20 000	-	ok. 20 000	<i>Brak wiedzy</i>
Odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	60%	80%	ok. 30%	<i>Brak wiedzy</i>
Łącznie cała populacja docelowa				
Obecna liczba chorych w Polsce	2 200 000	58 500	3 700 000	2 200 000 wszystkich chorych na astmę
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	30 000	30 000	25 000	<i>Dynamiczny przyrost zapadalności na astmę</i>
Odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	75% (1 650 000)*	100% (58 500)	ok. 600 000 (1 090 000)*	10% chorych na astmę powyżej 12 r.ż. (mniej niż 220 000)*

* oszacowane przez analityków Agencji na podstawie podanych odsetków

Komentarz analityków Agencji:

Według danych NFZ produkty skojarzone ICS/LABA w jednym inhalatorze w 2018 r. stosowało ok. 389,5 tys. osób, w 2019 r. ok. 435,2 tys. osób, a do połowy 2020 r. ok. 283 tys. osób. Powyższe dane dotyczą wszystkich refundowanych produktów ICS/LABA zawierających FP/SAL, BUD/FOR oraz BDP/FOR.

Dane dotyczące przejęcia rynku dotychczas stosowanych technologii przez Atectura Breezhaler uzyskane od ekspertów klinicznych nie są spójne (rozdział 3.6) i nie umożliwiają jednoznacznego oszacowania stopnia przejęcia rynku innych refundowanych ICS/LABA.

Uzyskane w toku prac opinie ekspertów w zakresie liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją również są skrajnie różne. Wartości wskazywane przez ekspertów mieszczą się w zakresie od ok. 58,5 tys. do ok. 1,7 mln osób. Ze względu na powyższe rozbieżności, analitycy Agencji

nie mieli możliwości przeprowadzenia wiarygodnych oszacowań populacji na podstawie danych otrzymanych od ekspertów klinicznych.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (<https://www.pta.med.pl/>),
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>),
- National Institute for Health and care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>),
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en/>);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<http://kce.fgov.be/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov/);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>),
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>).
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania. Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19 lutego 2021 r. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych z ostatnich 5 lat.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 6 dokumentów wytycznych dotyczących astmy: polskie PTA 2019, PTA 2020, międzynarodowe GINA 2020, brytyjskie NICE 2021 i BTS/SIGN 2019, oraz europejskie/amerykańskie ERS/ATS 2019.

W wytycznych wskazuje się, że w pierwszej kolejności pacjenci z astmą powinni stosować wziewne kortykosteroidy (ICS, ang. inhaled corticosteroids) w niskiej dawce, a w przypadku braku kontroli choroby doraźnie krótko działające beta2-mimetyki (SABA, ang. short acting beta agonist). W przypadku nieosiągnięcia kontroli choroby z zastosowaniem niskich dawek ICS z ratunkowym SABA, zaleca się dodanie do terapii leków z grupy długodziałających beta2-mimetyków (LABA, ang. long acting beta agonist). W przypadku niepowodzenia w uzyskaniu kontroli choroby, zaleca się zwiększenie dawki ICS, przy czym wytyczne wskazują, że w dalszej perspektywie leczenia należy dążyć do stosowania jak najniższych dawek ICS. W przypadku stopnia 1. i 2. choroby wg GINA preferowana jest niska dawka ICS, w stopniu 3. astmy preferowana jest niska dawka ICS lub alternatywnie średnia dawka. W stopniu 4. preferowaną opcją jest dawka średnia lub alternatywnie wysoka, a w przypadku stopnia 5. wg GINA preferowaną opcją jest wysoka dawka ICS (GINA 2020, NICE 2019, BTS/SIGN 2019). Odnalezione wytyczne nie rozróżniają poszczególnych substancji do stosowania, a jedynie odnoszą się ogólnie do całych grup substancji ICS, LABA, SABA czy też LTRA.

Spośród odnalezionych wytycznych jedynie wytyczne BTS/SIGN 2019 odniosły się bezpośrednio do różnic w skuteczności leczenia z zastosowaniem ICS i LABA w postaci jednego lub dwóch inhalatorów. W wytycznych wskazano, że brak jest różnic w zakresie skuteczności leczenia w zależności od sposobu podawania leków (w 1 lub 2 inhalatorach), jednakże zdaniem autorów wytycznych podawanie dwóch produktów leczniczych w jednym inhalatorze sprzyja zachowaniu odpowiedniego *adherence*, a także pozwala uniknąć omyłkowego pominięcia dawki jednego z leków. Jednocześnie wytyczne wskazują, w oparciu o przegląd systematyczny, że użycie terapii podtrzymującej i ratunkowej z użyciem tego samego inhalatora (MART, ang. maintenance and reliever therapy) związane jest z redukcją ryzyka ataku astmy w porównaniu ze standardowym leczeniem ICS/LABA z taką samą dawką ICS i w porównaniu ze standardowym leczeniem ICS/LABA obejmującym wyższą dawkę ICS niż w terapii MART. Dodatkowo wskazano, że obecnie dopuszczone do obrotu terapie MART obejmowały skojarzenia budesonid/formoterol lub beklometazon/formoterol.

Ponadto w wytycznych NICE 2021 wskazano, że w przypadku nieosiągnięcia kontroli choroby z użyciem ICS + LABA +/- LTRA, należy zalecić zmianę leczenia na MART z niską dawką ICS. W wytycznych wskazano, że zastosowanie MART może przynieść korzyści szczególnie u pacjentów starszych, u których złożony schemat przyjmowania leków może sprawiać problemy w stosowaniu oraz jeśli to możliwe należy unikać przepisywania preparatów w wielu oddzielnych inhalatorach.

Wytyczne ERS/ATS 2019 nie odnoszą się do terapii z zastosowaniem wziewnych glikokortykosteroidów, a w zaleceniach skupiono się na leczeniu pacjentów z ciężką astmą.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<p>PTA 2020 (polskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili informacje o istnieniu konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie nowych złożonych leków wziewnych IND/MF i IND/GLY/MF w leczeniu astmy</p> <p><i>Leki podawane drogą wziewną są podstawową formą leczenia zdecydowanej większości chorych na astmę. Z tego powodu jednym z aktualnych kierunków rozwoju nowych leków tego typu jest dążenie do umieszczenia w jednym inhalatorze kilku substancji czynnych z różnych (2–3) grup terapeutycznych o jak najdłuższym czasie działania i w możliwie najniższej dawce. Dzięki temu można zmniejszyć konieczną liczbę inhalacji leków wykonywanych przez pacjenta w ciągu doby, a przez to istotnie poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich (compliance) i skuteczność leczenia. Równocześnie zmniejszenie dawek substancji czynnych poprzez umieszczenie ich w jednym inhalatorze zmniejsza ryzyko wystąpienia ich działań niepożądanych. W strategii terapii wziewnej istotne znaczenie poza substancjami czynnymi leku ma również stosowany inhalator. Dobry inhalator to taki, który gwarantuje wysoką depozycję leku w płucach i pozwala na łatwe opanowanie techniki inhalacji przez pacjentów o różnym stopniu sprawności intelektualnej i fizycznej. (...)</i></p> <p><i>Dzięki zmianie inhalatora z Twisthaler na Breezhaler oraz szeregu zabiegów formulacyjnych w preparatach złożonych IND/MF i IND/GLY/MF zmniejszono dawki nominalne mometazonu przy zachowaniu jego wysokiej skuteczności klinicznej.</i></p> <p><i>Siła zaleceń: nie dotyczy</i></p>
<p>PTA 2019 (polskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnozy i terapii astmy oskrzelowej trudnej do kontroli o ciężkim nasileniu (Wytyczne oparte na wytycznych GINA 2018)</p> <p>Zgodnie z wytycznymi GINA w 5. stopniu ciężkości astmy (w przypadku braku kontroli choroby po zastosowaniu terapii rekomendowanych w stopniu 4. tj. co najmniej umiarkowane lub wysokie dawki ICS+LABA, pacjent powinien zostać skierowany do specjalistycznego ośrodka w celu oceny zasadności włączenia dodatkowego leczenia. Proponowane schematy terapii dodatkowej obejmują: tiotropium, anti-IgE (omalizumab) lub terapie biologiczne takie jak anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) czy przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi IL-5 (benralizumab). Innymi metodami są schematy leczenia oparte na liczbie eozynofiliów w płwocinie i termoplastyka oskrzeli. Jako ostatnią opcję leczenia rozważa się dodanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów ($\leq 7,5$ mg /dobę) prednizonu lub odpowiednika. Kolejność zalecanych metod intensyfikacji terapii jest jasna i wynika bezpośrednio ze znacznego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych kortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo.</p> <p><i>Siła zaleceń: nie dotyczy</i></p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>GINA 2020 (międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą globalnej strategii leczenia i zapobiegania astmie</p> <p>Poniższy opis wytycznych ograniczono do informacji dotyczących kontroli objawów choroby we wnioskowanej populacji (dorośli i młodzież).</p> <p><u>Stopień 1</u> (łagodna postać, leczenie inicjujące):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowana opcja: doraźnie niskie dawki ICS + formoterol (siła dowodów B)* • Alternatywna terapia: niskie dawki ICS w przypadku stosowania SABA** (wytyczne nie zalecają stosowanie preparatów SABA w monoterapii) (siła dowodów B) <p><u>Stopień 2</u> (w przypadku niewystarczającej kontroli choroby)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowana opcja: codziennie niskie dawki ICS (i w przypadku konieczności SABA) (siła dowodów A) lub doraźne leczenie niskimi dawkami ICS + formoterol (siła dowodów A)*. U pacjentów wcześniej nieleczonych, przyjmowanie codziennie skojarzenia niskiej dawki ICS + LABA jako inicjującej terapii podtrzymującej wpływa na redukcję objawów i poprawę funkcji płuc w porównaniu z niskimi dawkami ICS, niemniej jest to terapia bardziej kosztowna i nie redukuje ryzyka dalszych zaostrzeń w porównaniu z niskimi dawkami ICS (siła dowodów A) • Alternatywa: LTRA (mniej skuteczne od ICS (siła dowodów A)) lub niskie dawki ICS w przypadku stosowania SABA (siła dowodów A)** • Nie zaleca się stosowania terapii teofiliną o przedłużonym uwalnianiu z uwagi na niską skuteczność oraz często występujące zdarzenia niepożądane. <p><u>Stopień 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowaną opcją jest stosowanie niskich dawek ICS + LABA jako terapii podtrzymującej i w razie potrzeby SABA (siła dowodów A) lub niskie dawki ICS + formoterol jako terapia podtrzymująca i doraźna (siła dowodów A) • Alternatywnie: średnie dawki ICS (w razie konieczności z SABA – mniej skuteczne niż skojarzenie z LABA) (siła dowodów A) lub niskie dawki ICS w skojarzeniu z lekami przeciwleukotrienowymi (LTRA, Leukotriene receptor antagonists). * (siła dowodów A) lub teofiliną o przedłużonym uwalnianiu (siła dowodów B)**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Stopień 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Preferowaną opcją jest zastosowanie ICS w średniej dawce z LABA (siła dowodów B) u pacjentów przyjmujących podtrzymującą dawkę ICS-LABA + SABA w razie konieczności z niekontrolowanymi objawami astmy lub niskie dawki ICS-formoterolu. Chociaż największe korzyści z leczenia uzyskuje się przy zastosowaniu niskich dawek ICS, w niektórych przypadkach, gdy nie uzyskano kontroli objawów choroby z zastosowaniem niskich dawek ICS-LABA, pomimo dobrego <i>adherence</i> i poprawnego zastosowania inhalatora, korzyści może przynieść zwiększenie podtrzymującej dawki ICS z niskiej na średnią. Wysoka dawka nie jest zalecana u pacjentów w 4. stopniu choroby. U pacjentów dorosłych i młodych dorosłych z co najmniej jednym zaostrzeniem choroby w poprzednim roku, zastosowanie skojarzenia ICS-formoterol jako leczenie MART jest bardziej skuteczne w redukcji zaostrzeń, niż terapia podtrzymująca w takiej samej dawce ICS-LABA lub wyższej dawki ICS (poziom dowodów A) Alternatywnie: wysokie lub średnie dawki ICS (poziom dowodów A) oraz zastosowanie dodatkowej terapii (ang. add-on) z wykorzystaniem tiotropium oraz LTRA (poziom dowodów A) lub niskiej dawki teofiliny o przedłużonym uwalnianiu (siła dowodów B)*** <p><u>Stopień 5</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Preferowana opcja: wysokie dawki ICS/LABA – niemniej zwiększenie dawki ICS wpływa na niewielką dodatkową korzyść, a dodatkowo wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych, w tym zahamowaniem czynności kory nadnerczy (poziom dowodów A) Wysokie dawki ICS są rekomendowane do stosowania jedynie na okres 3-6 mies., w przypadku gdy kontrola astmy nie może być osiągnięta poprzez stosowania ICS w średnich dawkach w skojarzeniu z LABA i/ lub z zastosowaniem trzeciego leku (LTRE lub teofiliny) (poziom dowodów B) Ponadto pacjenta należy skierować na ocenę fenotypu oraz w razie potrzeby wdrożyć terapię dodatkową takie jak: tiotropium, anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5/R5 (mepolizumab, benralizumab, reslizumab), anty IL4R (dupilumab), azytromycyna Alternatywnie można rozpocząć krótkotrwałe leczenie doustnymi glikokortykosteroidami (OCS), przy braku możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych, jednak należy wziąć pod uwagę ich działania niepożądane <p>Na każdym etapie leczenia w celu złagodzenia objawów można przyjmować SABA.</p> <p>* dane jedynie dla budezonidu/formoterolu (bud-form);</p> <p>W wytycznych wskazano, że w przypadku starszych pacjentów, złożony schemat przyjmowania leków może sprawiać problemy w stosowaniu. Jeśli to możliwe należy unikać przepisywania preparatów w oddzielnych inhalatorach.</p> <p>** w jednym lub w odrębnych inhalatorach ICS i SABA</p> <p>*** należy rozważyć dodanie immunoterapii podjęzykowej przeciwko roztoczom kurzu domowego dla pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i przewidywaną natężoną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV1) >70%.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A – dowody naukowe pochodzą z punktów końcowych dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych, które dostarczają spójnych wyników w populacji dla których sporządzono rekomendację. Kategoria A wymaga odpowiedniej ilości badań obejmujących odpowiednią liczbę pacjentów.</i></p> <p><i>B – dowody naukowe pochodzą z punktów końcowych badań interwencyjnych, które obejmują tylko ograniczoną liczbę pacjentów, analizę post-hoc lub analizę w podgrupie z randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz obejmujących randomizowane badania kliniczne. Ogólnie, kategoria B dotyczy dowodów naukowych pochodzących z kilku niewielkich RCTs, które zostały przeprowadzone w populacji pacjentów, która różni się od populacji docelowej, której dotyczy rekomendacja lub otrzymane wyniki z badań nie są niespójne.</i></p>
<p>NICE 2021 (brytyjskie)</p> <p><u>Konfl kt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dla nowo zdiagnozowanych pacjentów z astmą lub pacjentów bez kontroli choroby przy obecnie stosowanym leczeniu</p> <p>W przypadku gdy zalecenia różniły się dla populacji pediatrycznej a populacji osób dorosłych, dodano informację o wieku pacjentów, których dotyczyło zalecenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się zastosowanie SABA jako terapię doraźną u nowo zdiagnozowanych pacjentów U pacjentów z rzadko występującym, krótkotrwałym świstem wydechowym i normalną czynnością płuc należy rozważyć SABA w monoterapii jako terapię doraźną Zaleca się niskie dawki ICS jako pierwszą linię leczenia podtrzymującego u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> objawami, które wyraźnie wskazują na potrzebę leczenia podtrzymującego (np. objawy astmy 3 razy w tygodniu lub częściej, które powodują budzenie się w nocy) brakiem kontroli astmy z zastosowaniem SABA w monoterapii Jeśli nie uda się uzyskać kontroli choroby z zastosowaniem terapii podtrzymującej ICS w niskiej dawce, należy zalecić dodanie do terapii LTRA. Kontrolę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić w ciągu 4 do 8 tygodni U osób powyżej 17. r.ż. jeśli nie uda się osiągnąć kontroli choroby z zastosowaniem niskiej dawki ICS i LTRA jako terapii podtrzymującej, należy zalecić LABA w skojarzeniu z ICS, a zasadność kontynuacji

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>leczenia LTRA należy przeanalizować z pacjentem, biorąc pod uwagę stopień odpowiedzi na leczenie LTRA</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów w wieku 5-17 r.ż. jeśli nie uda się osiągnąć kontroli choroby z zastosowaniem niskiej dawki ICS i LTRA jako terapii podtrzymującej, należy rozważyć odstawienie LTRA i rozpoczęcie terapii LABA w skojarzeniu z ICS • Jeśli nie uda się osiągnąć kontroli choroby z zastosowaniem terapii niską dawką ICS + LABA +/- LTRA, jako terapię podtrzymującą należy zalecić zmianę leczenia z ICS + LABA podawanych w dwóch inhalatorach na terapię z zastosowaniem jednego inhalatora – MART* (ang. maintenance and reliever therapy) z niską dawką ICS <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku pacjentów pediatrycznych należy upewnić się że pacjent jest w stanie zrozumieć i przestrzegać zaleceń w czasie stosowania schematu MART • Jeśli nie uda się uzyskać kontroli choroby za pomocą schematu MART z niską dawką ICS +/- LTRA, należy rozważyć zwiększenie dawki ICS z niskiej na średnią (albo kontynuacja schematu MART, albo zmiana na podtrzymującą terapię ustalonymi dawkami ICS + LABA wraz z SABA jako terapia doraźna) • Jeśli nie uda się uzyskać kontroli choroby z użyciem ICS w średniej dawce z LABA (w postaci MART lub w schemacie z ustaloną dawką)+/- LTRA, należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększenie dawki ICS na wysoką (to leczenie powinno być zaoferowane jako część schematu o ustalonej dawce z SABA jako terapia doraźna) lub ○ podjęcie próby dodania leku (np. długodziałającego antagonisty receptora muskarynowego lub teofiliny lub ○ zasięgnięcie porady lekarza specjalisty • W przypadku pediatrycznych pacjentów, jeśli nie uda się uzyskać kontroli choroby z użyciem ICS w średniej dawce z LABA (jako schematem MART lub schemat ze stałą dawką) należy rozważyć zasięgnięcie porady lekarza z doświadczeniem w leczeniu astmy, a także: <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększenie dawki ICS do wysokiej (tylko jako część schematu ze stałą dawką z SABA jako terapia doraźna) lub ○ próbę dodania leku (np. teofilina) <p>MART - terapia podtrzymująca i ratunkowa, jest to forma skojarzenia ICS i LABA w jednym inhalatorze, zawierającym zarówno ICS jak i szybko działające LABA, do stosowania zarówno w codziennej terapii podtrzymującej, jak i w terapii doraźnej, gdy wymagane jest złagodzenie symptomów choroby; dostępny jest tylko w skojarzeniu ICS+LABA, w którym lek z grupy LABA jest lekiem (np. formoterol).</p> <p><i>Siła rekomendacji: nie dotyczy</i></p>
<p>ERS/ATS 2019 (europejskie/ amerykańskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy członkowie panelu ujawnili konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z ciężką astmą. Wytyczne nie odnoszą się do terapii z zastosowaniem wziewnych glikokortykosteroidów. W wytycznych skupiono się na zaleceniach dotyczących leczenia pacjentów z ciężką astmą</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panel ekspertów sugeruje zastosowanie terapii anty-IL5 jako terapii dodanej (ang. add-on) u dorosłych pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową oraz u pacjentów z ciężką postacią astmy zależnej od kortykosteroidów (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: różna w zależności od terapii), a wyn k eozynofilii we krwi na poziomie $\geq 150/\mu\text{l}$, może być sygnałem do rozpoczęcia terapii anty-IL5. (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska) • Dla dzieci, młodych dorosłych i dorosłych pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą, pomimo zastosowania zaleceń dla 4. i 5. stopnia ciężkości objawów według zaleceń GINA lub pomimo zastosowania terapii dla stopnia 5. ciężkości astmy według NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program), panel ekspertów rekomenduje dodanie do terapii tiotropium (siła rekomendacji: silna; jakość dowodów: umiarkowana) • Panel ekspertów sugeruje podjęcie próby leczenia makrolidami w celu zmniejszenia zaostrzenia objawów astmy u dorosłych pacjentów, u których pomimo zastosowania leczenia zalecanego dla 5. stopnia ciężkości według GINA/NAEPP pozostają uporczywe objawy lub niekontrolowana choroba. Panel ekspertów sugeruje, aby nie stosować przewlekłe leczenia makrolidami u dzieci i młodzieży z ciężką niekontrolowaną astmą (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska) • Panel ekspertów sugeruje zastosowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową oraz u pacjentów z ciężką zależną od kortykosteroidów astmą bez względu na poziom eozynofilii we krwi (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska) <p><i>Jakość dowodów:</i> Oceny dotyczące jakości dowodów były dokonywane przez członków Task Force i zatwierdzane przez Metodologów z European Respiratory Society.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> - silna rekomendacja – dotyczy zaleceń, w których panel ekspertów był pewien, że korzyści z leczenia przeważają nad niepożądanymi skutkami leczenia - warunkowa rekomendacja – dotyczy zaleceń, w których panel ekspertów nie był pewien czy korzyści z zastosowanego leczenia przeważają nad niepożądanymi skutkami leczenia. Powody niepewności obejmowały</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>m.in. niską lub bardzo niską jakością danych naukowych lub też populacją w danym badaniu nie spełniała w sposób jednoznaczny kryteriów ciężkiej astmy wg ERS/ATS.</i></p>
<p>BTS/SIGN 2019 (brytyjskie) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu i diagnostyce astmy W ramach opisu niniejszych wytycznych ograniczono się do opisu zaleceń dotyczących terapii skojarzonych z zastosowaniem ICS stosowanych w celu kontroli choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapią pierwszego wyboru spośród terapii add-on do ICS u dorosłych pacjentów jest wziewna terapia z zastosowaniem LABA. Terapię LABA należy rozważyć przed zwiększeniem dawki wziewnych kortykosteroidów i nie powinna być ona stosowana bez ICS (siła rekomendacji: A; jakość dowodów: 1++) • W badaniach dotyczących skuteczności klinicznej, gdzie odnotowuje się wysoki <i>adherence</i>, nie ma różnicy w skuteczności pomiędzy stosowaniem skojarzonej terapii ICS+LABA w jednym inhalatorze i w oddzielnych inhalatorach. • Terapia skojarzona ICS/LABA w jednym inhalatorze rekomendowana jest w celu: <ul style="list-style-type: none"> ◦ zagwarantowania, że nie zastosowano leku z grupy LABA z pominięciem ICS, ◦ poprawy <i>adherence</i> leczenia. • W przypadku gdy po zastosowaniu dodatkowego leczenia z wykorzystaniem LABA osiągnięto suboptymalną kontrolę choroby należy*: <ul style="list-style-type: none"> ◦ zwiększyć dawkę ICS z niskiej na średnią (siła rekomendacji D, jakość dowodów 4) ◦ rozważyć dodanie do terapii LTRA (siła rekomendacji: D, jakość dowodów 1++) • Należy rozważyć zastosowanie terapii MART u dorosłych pacjentów, u których wystąpiły ataki astmy podczas stosowania średniej dawki ICS lub ICS/LABA (siła rekomendacji: A, jakość dowodów: 1++) <p>Wytyczne wskazują, że skojarzona terapia ICS/LABA może być dobrą alternatywą dla niektórych pacjentów. W przeglądzie systematycznym obejmującym 16 RCTs i 22 748 pacjentów, metaanaliza 6 badań obejmujących pacjentów powyżej 12. r.ż. wykazała, że użycie MART związane było z redukcją ryzyka ataku astmy w porównaniu ze standardowym leczeniem ICS/LABA z taką samą dawką ICS jak w terapii MART (w 5 na 16 badaniach) lub w porównaniu ze standardowym leczeniem ICS/LABA obejmującym wyższą dawkę ICS niż w terapii MART (w 2 na 16 badaniach). (jakość dowodów: 1++). Dodatkowo wskazano, że obecnie dopuszczone do obrotu terapie MART obejmowały skojarzenia budesonid/formoterol lub beklometazon/formoterol.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli podczas stosowania średniej dawki ICS w skojarzeniu z LABA lub LTRA nie udało się osiągnąć kontroli choroby należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ◦ zwiększenie dawki ICS do wysokiej u pacjentów >12 r.ż. ◦ dodanie LTRA (jeśli nie wdrożono wcześniej) ◦ dodanie tiotropium (u osób > 12 r.ż.) lub ◦ dodanie teofiliny (siła rekomendacji dla całego punktu: D, jakość dowodów dla całego punktu: 1+/1++) • W przypadku niewielkiej grupy pacjentów, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby pomimo zwiększenia dawki ICS ze średniej na wysoką, należy zastosować codzienne leczenie steroidami w tabletkach w najniższej dawce zapewniając kontrolę choroby. Pacjenci wymagający częstego lub ciągłego stosowania doustnych kortykosteroidów powinni pozostać pod opieką specjalistycznego ośrodka zajmującego się leczeniem astmy* <p>* Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A – dowody pochodzące z co najmniej jednej metaanalizy, przeglądu systematycznego lub badania RCT o jakości 1++ i dotyczące bezpośrednio populacji docelowej lub zbiorów dowodów pochodzących głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio dotyczących populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; D – Dowody ocenione na 3 lub 4, lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 2+</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> 1++ – Wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego, 1+ – Dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 2+ – Dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędów i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że istnieje związek przyczynowy; 3 – Badania typu opis przypadku, seria przypadków; 4 – Opinie ekspertów</p>

Skróty: ATS – American Thoracic Society, BTS – British Thoracic Society, ERS – European Respiratory Society, FeNO – badanie poziomu tlenu azotu w powietrzu wydychanym, FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. Forced Expiratory Volume), GINA – Global Initiative for Asthma, ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids), LABA – długo działające beta2-mimetyki (ang. long acting beta agonist), LTRA – leki przeciwleukotrienowe (ang. Leukotriene receptor antagonist), MART – terapia podtrzymująca i ratunkowa z tego samego inhalatora (ang. maintenance and reliever therapy), NAEPP – National Asthma Education and Prevention Program, NICE – The National Institute for Health and Care Excellence, OCS – doustne kortykosteroidy (ang. oral corticosteroids), PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne, RCT – randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. randomized control trail), SABA – krótko działające beta2-mimetyki (ang. short acting beta agonist), SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Poniżej przedstawiono opinię ekspertów klinicznych Agencji na temat stosowania produktów leczniczych Aectura Breezhaler w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Rodzaj technologii	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	Prof. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	<p>III stopień wg GINA w leczeniu podtrzymującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> niska dawka ICS/LABA (80%) średnia dawka ICS (5%) niska dawka ICS/LTRA (15%) <p>IV stopień wg GINA w leczeniu podtrzymującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia dawka ICS/LABA (90%) wysoka dawka ICS, dodatkowo tiotropium lub LTRA (10%) <p>V stopień wg GINA w leczeniu podtrzymującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> wysoka dawka ICS+LABA oraz tiotropium i/lub leczenie biologiczne po oznaczeniu fenotypu (80%) niska dawka ICS systemowo (20%) 	<ul style="list-style-type: none"> Flutikazon/Salmeterol (55%) Budezonid/Formoterol (25%) Beclometazon/Formoterol (20%) <p><u>Komentarz</u></p> <p>Skuteczność 3 kombinacji zbliżona u dobrze zakwalifikowanych pacjentów (indywidualne podejście).</p> <p>W populacji polskiej stosowane są kombinacje złożona z ICS i LABA, która może być podawana z dwóch inhalatorów (ICS + LABA) lub z jednego inhalatora (ICS/LABA). Mając jednak na uwadze wytyczne praktyki klinicznej, które wskazują, iż w terapii podtrzymującej astmy należy dążyć do uproszczenia schematów dawkowania (m.in. poprzez redukcję liczby urządzeń), należy przyjąć, że najczęściej stosowana jest terapia złożona podawana z jednego inhalatora, a więc ICS/LABA.</p> <p>W warunkach polskich, we wskazaniu obejmującym leczenie astmy, ze środków publicznych finansowane są już preparaty ICS/LABA, tj. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM, przy czym zgodnie z danymi NFZ preparatem cechującym się największym rozpowszechnieniem jest FP/SAL (we wszystkich kategoriach dawkowych, tj. dawkach niskich, średnich i wysokich) bez względu na kategorię wiekową.</p> <p>W przypadku pozytywnej decyzji odnośnie finansowania wnioskowanej technologii – MF/IND będzie ona zastępować w szczególności terapię złożoną (ICS/LABA), w tym w szczególności FP/SAL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> FP/SAL (30%) BUD/FOR (30%) BDP/FOR (40%) 	<ul style="list-style-type: none"> Stopień 1. i 2. wg GINA – wGKS (wziewne glikokortykosteroidy) – leczenie skuteczne tylko w astmie łagodnej Stopień 3., 4., 5. wg GINA – wGKS + LABA w dwóch lub jednym dozowniku wGKS + LABA w maksymalnych dawkach. Dodatkowo tiotropium i (lub) leki biologiczne
Istotne kliniczne punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby stanowiących zagrożenie życia lub zdrowia i wymagających hospitalizacji 	<ul style="list-style-type: none"> FEV1 (czynność płuc) PEF (czynność płuc) 	<ul style="list-style-type: none"> FEV1 (czynność płuc) Poprawa o 280 ml 	<ul style="list-style-type: none"> Uzyskanie dobrej kontroli astmy Zmniejszenie liczby zaostrzeń w ciągu roku

Rodzaj technologii	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	Prof. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
	<p><i>i/lub okresowego włączenia leczenia systemowego związanego z występowaniem licznych i niekorzystnych działań niepożądanych</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poprawa kontroli objawów choroby • Poprawa jakości życia • Poprawa mierzalnych parametrów wentylacji (FEV1 w badaniu spirometrycznym, PEF, zmienność dobową PEF) 	<ul style="list-style-type: none"> • SGRQ (jakość życia) • AQLQ-S (jakość życia) • ACQ-7 (kontrola objawów) 	<ul style="list-style-type: none"> • PEF (czynność płuc) Poprawa o 30 ml • AQLQ-S (jakość życia) Poprawa >0,5 pkt • ACQ-7 (kontrola objawów) Poprawa >0,9 pkt • Zmniejszenie liczby zaostrzeń 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie liczby hospitalizacji
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<ul style="list-style-type: none"> • Każde zaostrzenie choroby wymagające zmniejszenia codziennej aktywności <i>i/lub włączenia doustnych leków sterydowych i/lub hospitalizacji</i> • Poprawa o 0,5 pkt lub więcej, wykazana w kwestionariuszu oceny kontroli astmy ACQ (lub za pomocą innego analogicznego narzędzia) uwzględniającego częstość wybudzeń nocnych z powodu objawów choroby, duszność/ napady kaszlu w ciągu dnia, obniżenie tolerancji wysiłku, zwiększone zapotrzebowanie na leki ratunkowe • Poprawa o 0,5 pkt lub więcej wykazana w kwestionariuszu oceny jakości życia AQLQ (lub za pomocą innego analogicznego narzędzia) • Minimalna różnica odczuwalna przez chorego zależy od wieku, płci, długości trwania choroby, indywidualnej adaptacji organizmu do ograniczeń wentylacji, poziomu aktywności fizycznej oraz trybu życia 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 – poprawa o 230 ml • PEF – zmienność PEF <20% • SGRQ – poprawa o 4 pkt • AQLQ-S – poprawa ≥0,5 pkt • ACQ-7 – poprawa ≥0,5 pkt 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1 (czynność płuc) Poprawa o 230 ml • PEF (czynność płuc) Poprawa o 19 ml • SGRQ (jakość życia) Poprawa o 4 pkt • AQLQ-S (jakość życia) Poprawa ≥0,5 pkt • ACQ-7 (kontrola objawów) Poprawa ≥0,5 pkt • Zaostrzenia (kontrola objawów) ND/ stanowi istotny klinicznie punkt końcowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie liczby leków wziewnych stosowanych doraźnie • Zmniejszenie wskaźnika liczby hospitalizacji na 100 000 ludności w sposób istotny statystycznie
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie	W przypadku leczenia astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za	• Obecnie w warunkach polskich finansowanych jest kilka preparatów z grupy ICS/LABA (np. FP/SAL),	Obecnie dostępne w Polsce preparaty z grupy ICS/LABA stosowane są dwa razy na dobę co utrudnia uzyskanie	Pomimo stosowania prawidłowych dawek leków wg aktualnie obowiązujących wytycznych GINA,

Rodzaj technologii	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	Prof. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
dostępnych opcji leczenia	pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków najistotniejsze wydaje się nieprzestrzeganie przez chorych zaleceń – to jest niedostateczna podaż wziewnych glikokortykosteroidów i jednoczesne nadużywanie przez chorych krótko działających beta2-mimetyków, które co prawda dają szybką pozorną poprawę stanu chorego, ale jak wykazały badania SYGMA 1 i SYGMA 2 zwiększają ryzyko niebezpiecznych dla zdrowia i/lub życia zaostrzeń choroby, wymagających kosztownego i dającego liczne poważne działania niepożądane leczenia ambulatoryjnego i/lub kosztownej hospitalizacji. (...)	przy czym stosowane są one dwa razy na dobę, co utrudnia pacjentom zachowanie adherence (stosowanie zalecanej terapii) oraz compliance (stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania). Obecnie nie jest finansowany żaden preparat z grupy ICS/LABA, który jest podawany raz na dobę, <ul style="list-style-type: none"> Kolejnym wyzwaniem terapeutycznym dotyczącym tej grupy pacjentów jest prawidłowa obsługa techniczna inhalatora. Oceniana interwencja jest podawana za pomocą inhalatora proszkowego, jednodawkowego (DPI – dry powder inhaler) o nazwie – Breezhaler, urządzenia łatwego w użyciu i preferowanego przez pacjentów stosujących terapię wziewną, który pozwala pacjentowi na trójstopniowe potwierdzenie przyjęcia dawki. 	optymalnego compliance i adherence wśród pacjentów z populacji docelowej.	wielu chorych nie uzyskuje pełnej kontroli choroby. Problem ten dotyczy głównie astmy ciężkiej, która stanowi około 5% wszystkich chorych na astmę. Źle kontrolowana astma powoduje wzrost zaostrzeń oraz zwiększa liczbę hospitalizacji.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Leki podawane drogą wziewną są podstawową formą leczenia zdecydowanej większości chorych na astmę. Z tego powodu jednym z aktualnych kierunków rozwoju nowych leków tego typu jest dążenie do umieszczenia w jednym inhalatorze kilku substancji czynnych z różnych (2-3) grup terapeutycznych o jak najdłuższym czasie działania i w możliwie najniższej dawce. Dzięki temu można zmniejszyć konieczną liczbę inhalacji leków wykonywanych przez pacjenta w ciągu doby, a przez to istotnie wpłynąć na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych czyli poprawić tzw. „compliance” i skuteczność leczenia. Ponadto jednodawkowe stosowanie leków wziewnych może istotnie zmniejszyć niepożądane miejscowe reakcje po	<ul style="list-style-type: none"> Objęcie refundacją ocenianą technologię z uwagi na fakt, że zarówno organizacje, jak i towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką chorób płuc zgodnie podkreślają fakt, iż uproszczenie schematów dawkowania (np. poprzez redukcję liczby inhalatorów) poprawia nie tylko komfort pacjenta, ale przede wszystkim znacząco przyczynia się do poprawy adherence oraz compliance, dzięki czemu możliwe jest osiągnięcie lepszych efektów terapeutycznych, w tym przede wszystkim uzyskanie kontroli objawów choroby. Dodatkowo na podstawie danych polskich pochodzących z raportu „NFZ o zdrowiu. Astma” wynika, że osoby, które nie stosują się do 	Objęcie refundacją ocenianej technologii IND/MF zapewni polskim pacjentom dostęp do skutecznej i wygodnej w użyciu terapii kontrolującej objawy choroby, która jest zgodna z aktualnymi standardami leczenia. Wprowadzenie do praktyki klinicznej terapii IND/MF stosowanej raz na dobę, poprawia compliance i adherence wśród pacjentów z populacji docelowej, a tym samym poprawia kontrolę astmy.	Umieszczenie w jednym inhalatorze substancji czynnych z różnych grup terapeutycznych. Szczególnie leków wziewnych o długim czasie działania, tak żeby mogły być stosowane raz na dobę. Stosowanie dobrych inhalatorów, które powodują maksymalną depozycję leków w płucach, a technika inhalacji jest łatwa dla pacjentów.

Rodzaj technologii	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	Prof. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
	<i>stosowaniu wGKS w 2-3 dawkach dziennie.</i>	<i>zaleceń i nie przyjmują regularnie leków podtrzymujących mają większe ryzyko utracenia kontroli nad symptomami choroby. Autorzy raportu wskazują, że w Polsce jedynie 2,7% pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z substancją czynną budesonidum w okresie obserwacji wykupiło leki refundowane, dla których łączna zawartość DDD pozwoliła na pokrycie 540 dni okresu obserwacji. Udział osób, które zrealizowały recepty na refundowane leki z substancją czynną budesonidum tak, aby możliwe było pokrycie 80% teoretycznego zapotrzebowania w okresie obserwacji, wyniósł 4,8%. Dane te wyraźnie wskazują na niski poziom compliance w warunkach polskich wynikający m.in. z mnogości inhalatorów koniecznych do podania leków, liczby pojedynczych podań oraz konieczności kilkukrotnego przyjmowania inhalacji w ciągu doby.</i>		
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Wysoki poziom dopłaty ze strony pacjenta, brak przejrzystych kryteriów refundacji w astmie oskrzelowej oraz częste zmiany w zakresie pozycji znajdujących się na liście leków refundowanych mogą skutkować niedostateczną dostępnością ocenianej technologii.</i>	<i>Brak</i>	<i>Nie ma argumentów klinicznych przemawiających za tym, aby oceniana technologia IND/MF była źródłem problemów.</i>	<i>Zbyt wysoka cena dla chorego.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Brak związku możliwości nadużyć lub niewłaściwego zastosowania wynikających z objęcia refundacją.</i>	<i>Brak</i>	<i>Brak przesłanek, które wskazywałyby na potencjalne możliwości nadużyć czy niewłaściwego zastosowania związanej z objęciem refundacją ocenianej technologii.</i>	<i>Lek powinien być stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Nie widzę możliwości niewłaściwego stosowania leku. Technika inhalacji leku jest łatwa do opanowania.</i>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>najbardziej</u>	<i>Szczególną korzyść mogą odnieść subpopulacje chorych, u których leczenie astmy oskrzelowej wiąże się</i>	<i>Nie</i>	<i>Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi wnioskowana technologia IND/MF może być stosowana wyłącznie</i>	<i>Tak. W przypadkach złej kontroli astmy można przeprowadzić fenotypowanie. Lek ten powinien być szczególnie</i>

Rodzaj technologii	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	Prof. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	zwykle z niższym przestrzeganiem zaleceń tj. dzieci i młodzież powyżej 12. roku życia, osoby aktywne zawodowo i społecznie oraz osoby starsze, zażywające na stałe wiele leków, ze względu na uproszczony schemat jednodawkowy.		w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat, którzy mają niewystarczającą kontrolę astmy w trakcie leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS) oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków (SABA). Ze względu na pobieranie leku w jednorazowej dawce dobowej populacją dedykowaną będą chorzy z astmą z dużą aktywnością życiową (np. czynni zawodowo, uczniowie, itp.).	dedykowany dla chorych z T2 (przyp. analityka: zapalenie alergiczne charakteryzuje głównie odpowiedź immunologiczna typu T2, w którą angażują się m.in. komórki Th2) astmą, niezależnie od tego czy jest ona alergiczna czy niealergiczna.
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	Ze względu na zawartość laktozy preparatu Aectura nie będą mogły stosować osoby z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania i wtórną nietolerancją laktozy.	Nie	Brak danych klinicznych na poparcie tezy, że istnieje grupa pacjentów, która nie skorzysta ze stosowanej ocenianej technologii z wyjątkiem chorych ze stwierdzoną nadwrażliwością na składowe preparatu jak wyżej.	Tak, ale tylko jeżeli chodzi o dawkę wGKS. Szczególnie bardzo wysokie dawki steroidu wziewnego nie będą stosowane w astmie o neutrofilowym fenotypie zapalnym.

Skróty: ACQ – kwestionariusz do oceny kontroli objawów (ang. *Asthma Control Questionnaire*), AQLQ-S – kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. *Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire*), BDP/FORM – beklometazon oraz formoterol, CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, DDD – Dawka Dobowa Definiowana (ang. *Daily Defined Dose*), DPI – inhalator proszkowy jednodawkowy (ang. *dry powder inhaler*), FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume*), FP/SAL - flutykazonu propionian oraz salmeterol, GINA – Global Initiative for Asthma, ICS/wGKS – wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*), LABA – długo działające beta2-mimetyki (ang. *long acting beta agonists*), LTRA – leki przeciwleukotrienowe (ang. *leukotriene receptor antagonist*), MF/IND – mometazonu furoinian oraz indakaterol, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, PEF – szczytowy przepływ wydechu (z ang. *peak expiratory flow*), SABA – krótko działające beta2-mimetyki (ang. *short acting beta agonists*), SGRQ – kwestionariusz oceniający jakość życia (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*)

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy refundowanych jest szereg produktów leczniczych, zarówno w ramach refundacji aptecznej, jak i w ramach programu lekowego (Dz. URZ. Min. Zdr. 2021.12). Poniżej przedstawiono substancje czynne refundowane w ramach różnych grup limitowych w analizowanym wskazaniu.

Tabela 9. Lista substancji czynnych refundowanych w leczeniu astmy

Rodzaj preparatu	Substancja czynna	Grupa limitowa	
Refundacja apteczna			
Preparat jednoskładnikowy	ICS	Budesonid	<ul style="list-style-type: none"> 200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole 200.2 – Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach refundowany jest budesonid (ICS) 200.3 – Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach 200.4 – Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach
		Ciclesonidum	<ul style="list-style-type: none"> 200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole
		Fluticasonum (lub Fluticasoni propionas)	<ul style="list-style-type: none"> 200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole 200.3 – Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach 200.4 – Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach
		Mometasonum	<ul style="list-style-type: none"> 200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole
	LABA	Formoterolum	<ul style="list-style-type: none"> 198.0 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe
		Salmeterolum	<ul style="list-style-type: none"> 198.0 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe
	LTRA	Montelukastum	<ul style="list-style-type: none"> 204.0 – Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych
	ksantyny	Theophyllinum	<ul style="list-style-type: none"> 203.0 – Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu
	OCS	Prednisonum	<ul style="list-style-type: none"> 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison
		Prednisolonum	<ul style="list-style-type: none"> 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon
		Methylprednisolonum	<ul style="list-style-type: none"> 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon
		Triamcinolonum	<ul style="list-style-type: none"> 82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon
	SABA	Fenoterolum	<ul style="list-style-type: none"> 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu
Salbutamolum			
Preparaty dwuskładnikowe	ICS/LABA	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	<ul style="list-style-type: none"> 199.1 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach 199.2 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach 199.3 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach

Rodzaj preparatu		Substancja czynna	Grupa limitowa
		Budesonidum + Formoterolum (lub Formoteroli fumaras dihydricus)	<ul style="list-style-type: none"> 199.1 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach 199.2 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach 199.3 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach
		Beclometasonum + Formoterolum	<ul style="list-style-type: none"> 199.2 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach 199.3 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach
Refundacja w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej ige zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”			
Preparaty jednoskładnikowe	Leki biologiczne	Omalizumabum	• 1102.0, Omalizumabum
		Mepolizumabum	• 1167.0, Mepolizumab
		Benralizumabum	• 1199.0, Benralizumab

Skróty: ICS – wziewne koszykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids), LABA – długo działające beta2-mimetyki (ang. long acting beta agonists), LTRA - leki przeciwleukotrienowe (ang. leukotriene receptor antagonists), OCS – doustne kortykosteroidy (ang. oral corticosteroids), SABA – krótko działające beta2-mimetyki (ang. short acting beta agonists)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Zdaniem analityków Agencji komparatorami dla ocenianej interwencji powinny być wszystkie refundowane w analizowanym wskazaniu preparaty dwuskładnikowe z grupy ICS/LABA tj. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM, co zostało poruszone w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych przekazanych wnioskodawcy. Wnioskodawca nie uwzględnił uwagi Agencji w zakresie komparatorów i w odpowiedzi na ww. pismo argumentuje m.in., że *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., (...) co potwierdzają dane sprzedażowe NFZ (w ramach serwisu 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), a przeprowadzone oszacowania (ekstrapolacja danych) wskazują, że obserwowany trend utrzyma się także w 2020 roku.* Ponadto wnioskodawca zaznaczył, że z uwagi na wskazaną w wytycznych równorzędność pod względem skuteczności i bezpieczeństwa preparatów ICS/LABA, porównanie wnioskowanej interwencji z FP/SAL należy uznać za reprezentatywne dla całej grupy leków ICS/LABA.

Należy zauważyć, iż w przypadku założenia o równorzędności technologii, zasadnym jest przedstawienie dowodów naukowych w tym zakresie, nie ograniczających się jedynie do wytycznych klinicznych. W przeprowadzonym przez CADTH w 2009 r. przeglądzie systematyczny Bond 2009 dotyczącym stosowania skojarzenia ICS/LABA w leczeniu pacjentów z oporną na leczenia astmą, uwzględniającym terapię złożoną podawane w jednym inhalatorze: BUD/FORM i FP/SAL, zaobserwowano brak istotnych klinicznie różnic między terapiami skojarzonymi ICS/LABA. Wnioskodawca nie przedstawił innych dowodów świadczących o braku różnic między innymi technologiami.

Dodatkowym uzasadnieniem dla szerszego omówienia kwestii równoważności komparatorów lub uwzględnienia wszystkich dostępnych opcji jako komparatorów w analizie są opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję – prof. Haliny Batura-Gabryel oraz prof. Kariny Jahnz-Różyk, w których wskazano, że w przypadku objęcia refundacją leku Atecura Breezhaler przejmie on częściowo udziały innych refundowanych technologii, w tym leków zawierających FP/SAL, BUD/FORM oraz BDP/FORM. Pani prof. Lucyna Mastalerz wskazała w opinii, iż nie ma wiedzy na temat przejęcia udziałów leku Atecura Breezhaler w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji, a opinia Pani prof. Ewy Czarnobilskiej, odnosi się ogólnie do preparatów ICS/LABA w poszczególnych dawkach ICS i nie ma możliwości wyekstrahowania danych o przejęciu rynku przez lek Atecura Breezhaler obecnie refundowanych preparatów FP/SAL, BUD/FORM oraz BDP/FORM. Z tego względu w poniższej tabeli zestawiono 2 z 4 otrzymanych opinii eksperckich.

Tabela 10. Opinie ekspertów dotyczące przejęcia rynku przez lek Atectura udziałów pozostałych refundowanych leków w przypadku pozytywnej decyzji o objęciu refundacją

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii		Prof. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc	
	Odsetek pacjentów stosujących (%)		Odsetek pacjentów stosujących (%)	
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
FP/SAL	55	47	30	15
BUD/FOR	25	24	30	20
BDP/FORM	20	19	40	30

Skróty: BDP/FORM – beklometazon oraz formoterol, BUD/FORM – budezonid oraz formoterol, FP/SAL – flutykazonu propionian oraz salmeterol

Jednocześnie należy zaznaczyć, iż wnioskodawca przeprowadził porównania względem wszystkich komparatorów, o których mowa powyżej zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w analizie wpływu na budżet, uwzględniając ich udział w poszczególnych grupach limitowych. Tym samym należy zauważyć, iż wnioskodawca prezentuje nie do końca spójne podejście w tym zakresie w poszczególnych analizach.

Z uwagi na powyższe Agencja pozostaje przy stanowisku, że zasadnym byłoby przedstawienie szczegółowo możliwości wykonania porównań ze wszystkimi komparatorami, lub dowodów wskazujących na ich podobną skuteczność, podobnie jak przedstawiono to w analizach przekazanych CADTH.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Atectura Breezhaler (indakaterol/ mometazonu furininan, MF/IND) w leczeniu podtrzymującym astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS, inhaled corticosteroids) oraz wziewnych krótko działających β 2-mimetyków (SABA).

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą ICS oraz wziewnych krótko działających β 2-mimetyków	-	-
Interwencja	Atectura Breezhaler (MF/IND) w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> 80/150 μg/dobę (niska dawka) 160/150 μg/dobę (średnia dawka) 320/150 μg/dobę (wysoka dawka) 	-	-
Komparator	Flutykazonu propionian/salmeterol (FP/SAL) w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> 200/100 μg/dobę (niska dawka) 500/100 μg/dobę (średnia dawka) 1000/100 μg/dobę (wysoka dawka) <p>W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.</p>	-	Uwagi dotyczące wyboru jako komparatora jedynie FP/SAL zostały przedstawione w rozdziale 3.6.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> czynność płuc (parametry spirometryczne), w tym: FEV₁, poranny/wieczorny PEF, FVC, FEF_{25-75%} kontrola objawów astmy, w tym: <ul style="list-style-type: none"> kontrola astmy mierzona kwestionariuszem ACQ-7 i ACQ-5 zaostrzenia, w tym: łagodne, umiarkowane, ciężkie, wymagające hospitalizacji oraz zaprzestanie terapii z powodu zaostrzeń terapię ratunkowe nasilenie objawów jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> AE/SAE ogółem AE związane z leczeniem AE prowadzące do zaprzestania terapii zgony szczegółowe AE istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa 	-	Obrane w analizie wnioskodawcy punkty końcowe są zgodne z punktami końcowymi wskazanymi przez ekspertów Agencji jako istotne klinicznie.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym • Badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) • Przeglądy systematyczne <p>W przypadku braku zidentyfikowania badań typu RWD dla wnioskowanej interwencji, odstępowano od poszukiwania dowodów naukowych dla komparatorów z tego poziomu wiarygodności.</p>	-	-
Inne	Publikacje w językach: angielskim i polskim, doniesienia dostępne w postaci pełnych tekstów (w przypadku ocenianej interwencji kwalifikowano także dodatkowe materiały, np. doniesienia konferencyjne oraz raporty z badań klinicznych).	<ul style="list-style-type: none"> • Badania z okresem interwencji <12 tyg. • Porównanie pośrednie: <ul style="list-style-type: none"> ○ badania dla FP/SAL, których liczebność stanowiła <50% liczebności w badaniach dla MF/IND ○ różnice w okresie obserwacji (dla porównywanych punktów końcowych) > 4 tyg. 	-

FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume*), MF/IND – mometazonu furoinian/ indakaterol, ACQ – kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*), FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *Forced Vital Capacity*), PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. *Peak Expiratory Flow*), FP/SAL – flutikazonu propionian/ salmeterol, AQLQ-S – ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*), RWD – dane rzeczywiste (ang. *real world data*)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library [redacted] oraz przeszukał rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov i clinicaltrials.eu), stronę producenta (Novartis) i strony agencji regulatorowych (EMA).

Sprawdzono również referencje zawarte w publikacjach zidentyfikowanych badań pierwotnych.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 22.02.2021 r. nie zidentyfikowano dodatkowych badań, spełniających obrane kryteria włączenia, które mogłyby zostać włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy. W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące MF/IND z FP/SAL w wysokich dawkach. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem stosowanym w średnich i niskich dawkach ani badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Wnioskodawca wskazał, iż *pogłębiona analiza dostępnych badań klinicznych dla różnych preparatów stosowanych w populacji docelowej wskazuje na brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy sieciowej, czy porównania pośredniego metodą MAIC, z powodu heterogeniczności populacji, odmiennych okresów obserwacji oraz różnic w definicjach punktów końcowych* (nie przedstawiono szczegółów przeprowadzonej analizy).

Do przeglądu wnioskodawcy włączono tym samym 2 badania RCT dotyczące stosowania technologii lekowej Atectura Breezhaler (indakaterol + furoinian mometazonu), w populacji pacjentów z astmą, w wieku powyżej 12 lat:

- PALLADIUM, w którym dokonano bezpośredniego porównania MF/IND w wysokiej dawce (320/150 µg/ dobę) względem wysokiej dawki MF (800 µg/dobę) oraz wysokiej dawki FP/SAL (1000/100 µg/dobę) oraz MF/IND w średniej dawce (160/150 µg/ dobę) względem średniej dawki (MF 400 µg/dobę) (wyniki

pochodzące z badania umożliwiły dokonanie oszacowań dla porównania średniej dawki MF/IND z wysoką dawką FP/SAL) – badanie opisano w 6 źródłach (van Zyl-Smit 2020, van Zyl-Smit 2019 (abstrakt), EMA 2020, raport Novartis, raporty: clinicaltrialsregister.eu: EUCTR2015-002529-21 i clinicaltrials.gov: NCT02554786)

- QUARTZ, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo niskiej dawki MF/IND (80/150 µg/dobę) z niską dawką MF (200 µg/dobę) – badanie opisano w 8 źródłach (Kornmann 2020, Kornmann 2019 (abstrakt), D'Andrea 2019 (abstrakt), EMA 2020, Raport Novartis, raporty: clinicaltrialsregister.eu: EUCTR2016-000472-22 i clinicaltrials.gov: NCT02554786)

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących niską dawkę MF/IND z niską dawką FP/SAL, wnioskodawca włączył do analizy 3 badania dotyczące FP/SAL, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy technologiami. W analizie możliwe było jednak przedstawienie jedynie zestawienia jakościowego wyników uzyskanych dla części punktów końcowych badań:

- Bailey 2008, w którym dokonano bezpośredniego porównania schematu FP/SAL w niskiej dawce (200/100 µg) względem niskiej dobowej dawki FP (200 µg) w populacji pacjentów powyżej 12. r.ż.
- Nelson 2000, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niskich dawek FP/SAL względem terapii skojarzonej FP (200 µg) + montelukast (10 mg) w populacji pacjentów powyżej 15. r.ż.
- Ringdal 2003, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niskich dawek FP/SAL względem terapii skojarzonej FP (200 µg) + montelukast (10 mg) w populacji pacjentów powyżej 12. r.ż.

W ramach przeglądu nie podjęto próby odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego dla leków stosowanych w średnich dawkach. Zamiast tego w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego dla stosowania średnich dawek MF/IND vs wysokie dawki FP/SAL.

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy wnioskodawcy, których wyniki przedstawiono w niniejszej AWA.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
MF/IND			
<p>PALLADIUM</p> <p>(van Zyl-Smit 2020, van Zyl-Smit 2019 (abstrakt), EMA 2020, raport Novartis, raporty: clinicaltrialsregister.eu i clinicaltrials.gov)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Novartis Pharmaceuticals</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, potrójnie zamaskowane (pacjenci, lekarze, osoby oceniające wyniki) badanie III fazy, międzynarodowe, wielośrodkowe (316 ośrodków w 24 krajach – USA, Ameryka Południowa, Europa, Azja, Afryka)</p> <p><u>Randomizacja:</u> z użyciem <i>Interactive Response Technology</i> ze stratyfikacją względem wieku i regionu (1:1:1:1:1)</p> <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – MF/IND vs MF – <i>superiority</i> – wysoka dawka MF/IND vs wysoka dawka FP/SAL dla t-FEV1 (II-rzędowy punkt końcowy) – <i>non-inferiority</i> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – MF/IND (320/150 µg) x 1 inhalacja/ dobę – MF/IND (160/150 µg) x 1 inhalacja/ dobę <p>Leki podawane w inhalatorze Breezhaler</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – MF (800 µg) – 400 µg x 2 inhalacje/ dobę – MF (400 µg) – 400 µg x 1 inhalacja/ dobę <p>MF podawano w inhalatorze Twister</p> <ul style="list-style-type: none"> – FP/SAL (1000/ 100 µg) – 500/50 µg x 2 inhalacje/ na dobę <p>FP/SAL podawano w inhalatorze Diskus</p> <p>Dodatkowo w zależności od grupy pacjenci otrzymywali placebo w odpowiednich inhalatorach</p> <p><u>Dodatkowe terapie:</u> salbutamol – leczenie ratunkowe</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 52 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 58 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Run-in – 2 tyg. • Okres leczenia – 52 tyg. • Follow-up – 30 dni 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wiek: 12 – 75 lat – astma zdiagnozowana co najmniej 1 rok przed skринingiem – pacjenci leczeni średnimi lub wysokimi dawkami ICS lub niskimi dawkami ICS/LABA przez co najmniej 3 mies. oraz otrzymujący stabilną dawkę leków przez co najmniej 1 mies. przed skринingiem – pacjenci objawowi pomimo leczenia średnimi lub wysokimi dawkami ICS lub niskimi dawkami ICS/LABA – FEV1 50–85% wartości należnej (wg kryteriów ATS/ERS) i przyrost procentowy FEV1 o co najmniej 12% i 200 ml podczas 15-30 minut po podaniu 400 µg salbutamolu lub 360 µg albuterolu w fazie run-in – ACQ-7 $\geq 1,5$ pkt i kwalifikacja do leczenia średnimi lub wysokimi dawkami ICS/LABA podczas skринingu <p><u>Kryteria wykluczenia (najważniejsze):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – palenie wyrobów tytoniowych w ciągu 6 mies. przed skринingiem lub historia palenia dłuższa niż 10 paczkolet – POChP lub inna przewlekła choroba płuc w wywiadzie – zaostrzenie astmy wymagające wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 6 tyg. (dorośli) lub 6 mies. (młodzież) przed skринingiem – pacjenci uprzednio intubowani z powodu ciężkiego ataku astmy lub zaostrzenia, lub z klinicznie istotnymi zaburzeniami wyników laboratoryjnych – pacjenci stosujący trwale immunoterapię z powodu alergii lub stosujący ją 3 mies. przed wizytą run-in lub pacjenci stosujący immunoterapię przewlekle przez okres dłuższy niż 3 mies. przed wizytą run-in, ale z możliwością wprowadzenia zmian w terapii – pacjenci z przewlekłymi zaburzeniami wpływającymi na górne drogi oddechowe (np.: przewlekłe zapalenie zatok) – pacjenci z nadwrażliwością na laktozę lub inne składniki leków 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – zmiana t-FEV1 w 26. tyg. względem wartości wyjściowej dla porównania MF/IND z MF <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – zmiana wyniku ACQ-7 w 26. i 52. tyg. względem wartości wyjściowej (odpowiedź oceniano jako uzyskanie przynajmniej 0,5 punktowej poprawy wyniku)[§] – zmiana t-FEV1 w 26. tyg. względem wartości wyjściowej[^] – zmiana t-FEV1 w 52 tyg. – FEV1 w zakresie 25-75% FVC – poranny i wieczorny szczytowy przepływ wydechowy (PEF) – natężona pojemność życiowa (FVC) – całkowita ilość powietrza wydychanego podczas testu FEV, mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 23h i 15 min. oraz 23h i 45 min. po podaniu dawki wieczornej leku – częstość zaostrzeń astmy w okresie 52 tyg. – dawka kortykosteroidów ogólnoustrojowych stosowanych podczas zaostrzeń^{^^} – stosowanie terapii ratunkowej – liczba zainhalowań terapii ratunkowej w ciągu ostatnich 12h, zapisywana w dzienniczku pacjenta 2x na dobę (rano i wieczorem) – dni wolne od objawów*/ dni wolne od objawów w ciągu dnia**/ poranki wolne od objawów***/ noce bez przerywania snu^{****} – jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S w 12., 26. i 52. tyg. – złożony punkt końcowy dla ciężkich powikłań astmy oceniany przez niezależną komisję orzekającą (ang. <i>independent adjudication committee</i>) (definiowany)

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
		<p>– pacjenci z zawałem serca w wywiadzie lub inną istotną klinicznie chorobą towarzyszącą</p> <p><u>Liczba pacjentów (populacja FAS^{SS}):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – MF/IND 320/150 µg: N= 445 (443) – MF/IND 160/150 µg: N= 439 (437) – MF 800 µg: N= 442 (440) – MF 400 µg: N= 444 (443) – FP/SAL 1000/100 µg: N= 446 (444) <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia ± SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – MF/IND 320/150 µg: 47,1 (14,6) – MF/IND 160/150 µg: 47,4 (14,8) – MF 800 µg: 47,5 (15,0) – MF 400 µg: 48,7 (15,0) – FP/SAL 1000/100 µg: 48,9 (14,6) <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – MF/IND 320/150 µg: 51 (26 – decyzja pacjenta lub opiekuna, 10 decyzja lekarza, 9 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 utraconych z okresu follow-up, 2 problemy techniczne, 1 z powodu ciąży, 2 zrandomizowanych nieleczonych) – MF/IND 160/150 µg: 38 (28 z decyzji pacjenta lub opiekuna, 4 decyzja lekarza, 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 utraconych z okresu follow-up, 1 problemy techniczne, 2 zrandomizowanych nieleczonych) – MF 800 µg: 46 – MF 400 µg: 1 62 – FP/SAL 1000/100 µg: 37 (19 z decyzji pacjenta lub opiekuna, 5 decyzja lekarza, 10 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 utracony z okresu follow-up, 1 ciąży, 2 zrandomizowanych nieleczonych) 	<p>jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą)</p> <ul style="list-style-type: none"> – ocena profilu bezpieczeństwa terapii
<p>QUARTZ</p> <p>(Kornmann 2020, Kornmann 2019 (abstrakt), D'Andrea 2019 (abstrakt), EMA 2020, Raport Novartis, raporty: clinicaltrialsregister.eu i clinicaltrials.gov)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Novartis Pharmaceuticals</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie zamaskowane, badanie III fazy, wieloośrodkowe (Ameryka Południowa, Europa, Azja, RPA)</p> <p><u>Randomizacja:</u> w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem wieku oraz regionu</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – MF/IND (80/150 µg) x 1 inhalacja/ dobę <p>Leki podawane w inhalatorze Breezhaler</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – MF (200 µg) x 1 inhalacja/ dobę <p>MF podawano w inhalatorze Twister</p> <p><u>Dodatkowe terapie:</u> salbutamol, albuterol – leczenie ratunkowe</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wiek 12 – 75 lat – astma zdiagnozowana co najmniej 3 mies. przed skringiem – pacjenci leczeni niskimi dawkami ICS lub niskimi dawkami ICS/LABA przez co najmniej 1 mies. przed skringiem – FEV1 ≥60% do <90% wartości należnej oraz wzrost FEV1 o co najmniej 12% (200 ml) po podaniu 400 µg salbutamolu lub 360 µg a buterolu na początku fazy run-in lub udokumentowana odwracalność obturacji oskrzeli 2 lata przed skringiem – objawowi dorośli pacjenci pomimo stosowanej terapii (ACQ ≥1,5 pkt w fazie run-in – brak prawidłowej kontroli) – objawowa młodzież pomimo stosowania niskich dawek ICS (ACQ ≥1,5 pkt. w fazie run-in) lub niskich dawek ICS/LABA (ACQ ≥1 do <1,5 pkt. w fazie run-in oraz ≥1,5 pkt. na koniec fazy run-in) 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – zmiana t-FEV1 w 12. tyg. względem wartości wyjściowej <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – zmiana wyniku ACQ-7 w 12. tyg. względem wartości wyjściowej (odpowiedź oceniano jako uzyskanie przynajmniej 0,5 punktowej poprawy wyniku) – poranny i wieczorny szczytowy przepływ wydechowy (PEF) po 14. i 12. tyg. leczenia – częstość zaostrzeń astmy (łącznie, lekkie, umiarkowane, ciężkie) – stosowanie terapii ratunkowych – liczba zainhalowań terapii zapisywana w dzienniczku pacjenta – średnia liczba dziennych objawów

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
	<p><u>Okres obserwacji:</u> 19 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Run-in – 3 tyg. • Okres leczenia – 12 tyg. • Follow-up – 30 dni 	<p><u>Kryteria wykluczenia (najważniejsze):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – palenie wyrobów tytoniowych w ciągu 6 mies. przed skринingiem lub historia palenia dłuższa niż 10 paczkołat – POChP lub inna przewlekła choroba płuc w wywiadzie – zaostrzenie astmy wymagające, wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 6 tyg. (dorośli) lub 6 mies. (młodzież) przed skринingiem – pacjenci uprzednio intubowani z powodu ciężkiego ataku astmy lub zaostrzenia lub z klinicznie istotnymi chorobami współtowarzyszącymi – pacjenci z chorobami, które mogłyby ulec zaostrzeniu po zastosowaniu ICS – pacjenci z przewlekłymi zaburzeniami wpływającymi na górne drogi oddechowe (np.: przewlekłe zapalenie zatok) – pacjenci z zawałem serca w wywiadzie lub inną istotną klinicznie chorobą towarzyszącą <p><u>Liczba pacjentów (FAS^{SS})</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – MF/IND 80/150 µg: N= 398 (394) – MF 200 µg: N= 404 (395) <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia ± SD)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – MF/IND 80/150 µg: 46,1 (16,26) – MF 200 µg: 45,1 (16,27) <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – MF/IND 80/150 µg: 12 (3%) – MF 200 µg: 22 (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> – jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S – nocne wybudzenia w okresie 12 tyg. – ocena bezpieczeństwa terapii
FP/SAL			
<p>Bailey 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (USA)</p> <p><u>Randomizacja:</u> przeprowadzono (nie wskazano metody)</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – FP/SAL (200/100 µg) 100/50 µg x 2 inhalacje/dobę <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – FP (200 µg) x 2 inhalacje/dobę <p>Leki podawane w inhalatorze Diskus</p> <p><u>Dodatkowe terapie:</u> a buterol – leczenie ratunkowe</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 52 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 60 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Run-in – 4 tyg. • FP – 250 µg x 2 inhalacje/dobę 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Afroamerykanie w wieku 12 – 65 lat – astma zdiagnozowana co najmniej 6 mies. przed skринingiem – FEV1 wynoszący 60–90% wartości należnej – wzrost FEV1 o $\geq 12\%$ po 2-4 zainhalowaniach albuterolu – obecność objawów astmy podczas leczenia niskimi dawkami ICS (FP 200 µg dziennie lub ekwiwalent) w okresie co najmniej 1 mies. przed skринingiem – pacjenci, u których nie doszło do zaostrzenia podczas terapii open-label FP 250 µg w okresie run-in – kryterium randomizacji: FEV1 $\geq 60\%$ wartości należnej przed podaniem a buterolu i $\geq 95\%$ przed stosowaniem FP <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – zaostrzenie astmy w trakcie skринingu, definiowane jako pogorszenie astmy wymagające leczenia lekami innymi niż ICS i a buterol 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – średnia roczna liczba zaostrzeń astmy <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – FEV1 – poranny i wieczorny PEF – konieczność stosowania terapii ratunkowej (liczba inhalacji albuterolem w ciągu 24h) – dni wolne od konieczności stosowania albuterolu – nasilenie objawów – (ang. asthma symptom score) (punktacja od 0 do 5)[#] – wybudzenia związane z astmą (notowane w dzienniczku) – profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> Okres leczenia – 52 tyg. Run-out – 4 tyg. FP – 250 µg x 2 inhalacje/ dobę 	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FP/SAL (200/100 µg): 239 FP (200 µg): 236 <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia, zakres)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FP/SAL (200/100 µg): 31,5 (12 – 61) FP (200 µg): 32,2 (12 – 63) <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania (przerwanie terapii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FP/SAL (200/100 µg): 70 (29%) FP (200 µg): 85 (36%) 	
<p>Nelson 2000</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Glaxo Wellcome Inc</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie przedstawiono informacji</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (USA – 39 ośrodków)</p> <p><u>Randomizacja:</u> przeprowadzono (nie wskazano metody)</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FP/SAL (200/100 µg) 100/50 µg x 2 inhalacje/ dobę + PLC x 1/dzień <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FP (200 µg + 10 mg) x 2 inhalacje/ dobę + montelukast 10 mg x 1/dzień <p>Leki podawane w inhalatorze Diskus</p> <p><u>Dodatkowe terapie:</u> albuterol – leczenie ratunkowe</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 15 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> Run-in – 3 tyg. FP – 100 µg x 2 inhalacje/ dobę Okres leczenia – 12 tyg. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥15 lat astma zdiagnozowana od co najmniej 6 mies. leczenie niskimi lub średnimi dawkami ICS przez co najmniej 30 dni przed skринingiem FEV1 wynoszący od 50 – 80% wartości należnej i wzrost FEV1 co najmniej 12% w ciągu 30 min. od podania albuterolu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zagrożająca życiu astma hospitalizacja z powodu astmy w ciągu ostatnich 3 mies. istotne klinicznie choroby współistniejące, w tym niedawne zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych doustna lub pozajelitowa terapia kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed skринingiem terapia teofiliną lub innymi lekami rozszerzającymi oskrzela, innymi lekami przeciwleukotrienowymi lub terapia kwasem kromoglikanowym lub nedokromilem ciąża lub karmienie piersią <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FP/SAL (200/100 µg): 222 FP + montelukast (200 µg + 10 mg): 225 <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia, SD)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FP/SAL (200/100 µg): 40,2 (14,4) FP + montelukast (200 µg + 10 mg): 43,0 (13,7) <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak danych 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana porannego PEF w 12. tyg. względem wartości wyjściowej <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieczorny PEF FEV1 konieczność przyjmowania terapii ratunkowych zaostrzenia astmy nasilenie objawów astmy (ang astma symptom score) przyjmujący wartości od 0 do 5 (im wyższy tym większe nasilenie objawów) profil bezpieczeństwa
<p>Ringdal 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie przedstawiono informacji</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (Europa, Kanada, RPA, Izrael, Turcja – 114 ośrodków w 19 krajach)</p> <p><u>Randomizacja:</u> przeprowadzono z wykorzystaniem PACT</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FP/SAL (200/100 µg) 100/50 µg x 2 inhalacje/ 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥15 lat leczenie ICS (dipropionian beklometazonu 400-1000 µg/dzień, budesonid lub flunizonid 200-500 µg/dzień) przez ostatnie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania wzrost FEV1 o co najmniej 15% względem wartości wyjściowej po inhalacji 800 mg salbutamolu dodatkowe kryteria włączenia na zakończenie fazy run-in 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana porannego PEF w 12 tyg. względem wartości wyjściowej <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> parametry spirometryczne (m.in. FEV1, PEF) zaostrzenia astmy nasilenie objawów astmy terapia ratunkowa satisfakcja z leczenia w ocenie lekarza/pacjenta

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
	<p>dobę + PLC x 1/dzień doustnie</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FP (200 µg + 10 mg) x 2 inhalacje/ dobę + montelukast 10 mg x 1/dzień <p>Leki podawane w inhalatorze Diskus</p> <p><u>Dodatkowe terapie:</u></p> <p>salbutamol – leczenie ratunkowe; inne regularnie stosowane leki na astmę przyjmowane w stałej dawce mogły być kontynuowane w trakcie trwania badania; podanie doustnych lub pozajelitowych kortykosteroidów dopuszczalne było wyłącznie w przypadku wystąpienia zaostrzenia</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 18 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Run-in – 3 tyg. <ul style="list-style-type: none"> FP – 100 µg x 2 inhalacje/ dobę • Okres leczenia – 12 tyg. • Follow-up – 2 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> - średni PEF z ostatnich 7 dni wynoszący >50% i <85% wartości zmierzonej na wizycie w ośrodku po podaniu 400 µg salbutamolu - nasilenie objawów (w dzień i w nocy) ≥8 przez 7 kolejnych dni w czasie okresu run-in oraz ≥4 w ciągu ostatnich 7 dni okresu run-in <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana w stosowanym leczeniu, infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie astmy wymagające hospitalizacji w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania - stosowanie doustnych lub pozajelitowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich 4 tyg. lub ≥2 razy w ciągu ostatnich 12 tyg. - historia palenia >10 paczolat - kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub które zaszły w ciążę w trakcie trwania badania - pacjenci z FEV1 ≤50% wartości należne <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FP/SAL (200/100 µg): 356 - FP + montelukast (200 µg + 10 mg): 369 <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia, zakres)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FP/SAL (200/100 µg): 43 (15 – 75) - FP + montelukast (200 µg + 10 mg): 43 (14 – 79) <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <p>Jeden pacjent nie otrzymał zaplanowanego leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa

^ dla porównania wysokich dawek MF/IND i FP/SAL – testowano hipotezę non-inferiority. Warunkiem odrzucenia hipotezy zerowej, czyli potwierdzenia, że MF/IND w dawce 320/150 µg jest terapią nie gorszą niż FP/SAL w dawce 1000/100 µg było uzyskanie <-90 ml dla dolnej granicy 95% przedziału ufności dla średniej różnicy t-FEV1, a warunkiem potwierdzenia przewagi (superiority) MF/IND nad FP/SAL było uzyskanie >0 ml dla dolnej granicy 95% przedziału ufności dla średniej różnicy t-FEV1

^ogólnoustrojowe kortykosteroidy wdrażano zgodnie z oceną badacza lub lekarza prowadzącego oraz zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi

*dni wolne od objawów astmy w ciągu dnia, bez nocnych przebudzenia oraz bez objawów o poranku (po przebudzeniu). Ocenę dni wolnych od objawów przeprowadzano w oparciu o uzupełniany 2 razy dziennie o tej samej porze (rano i wieczorem) dzienniczek pacjenta, w ramach którego uwzględniano objawy takie jak: duszność, wisty wydechowe, kaszel, ucisk w klatce piersiowej i ich wpływ na życie codzienne

**dni, w trakcie których wartość w dzienniczku dotycząca objawów, uzupełniana na koniec danego dnia wynosiła 0/4 pkt w odniesieniu do duszności, świstów wydechowych, kaszlu, ucisku w klatce piersiowej oraz wpływu na życie codzienne (0 oznacza brak problemów, a 4 – bardzo poważne problemy)

***poranki wolne od objawów –dni, w których pacjenci na pytanie „Czy po przebudzeniu miałeś objawy astmy?” odpowiadali „Nie” (0 – brak problemów do 4 – bardzo poważne problemy)

****noce, po których pacjenci na pytanie „Jak spałeś ostatniej nocy?” odpowiadali „Nie obudziłem się z powodu jakichkolwiek problemów z oddychaniem” (0 – brak problemów do 4 – bardzo poważne problemy)

#24h ocena objawów astmy z zastosowaniem asthma symptom score (skala od 0 do 5) – każdemu objawowi przypisano 1 punkt: świsty wydechowe, skrócenie oddechu, kaszel, ucisk w klatce

§U pacjentów przedwcześnie kończących udział w badaniu oceniano wyniki kwestionariusza ACQ-5

§§w badaniach PALLADIUM i QUARTZ wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii (odpowiada analizie mITT

PLC – placebo; ATS – American Thoracic Society; ERS – European Respiratory Society; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume*); ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*); LABA – długo działające beta2-mimetyki (ang. *long acting beta agonist*); MF/IND – mometazonu furoinian/ indakaterol; ACQ-7 – kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*); FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*); FP/SAL – flutikazonu propionian/ salmeterol; AQLQ-S – ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*); FAS – populacja objęta analizą (ang. *Full Analysis Set*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), PACT – komputerowy program do randomizacji pacjentów (ang. *patient allocation for clinical trials*)

Ze względu na obszerny opis definicji niektórych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy oraz występujące różnice pomiędzy nimi, część z nich zaprezentowano osobno w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Opis punktu końcowego
FEV1*	PALLADIUM	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu, mierzona na podstawie badania spirometrycznego jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 23h i 15 min oraz 23h i 45 min po podaniu dawki wieczornej leku.
	QUARTZ	Maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona na podstawie badania spirometrycznego.
	Bailey 2008	Nie zdefiniowano.
	Nelson 2000	Pomiar FEV1 odbywał się rano 2 – 4h po porannej dawce leku oraz w połowie dnia do podania terapii doustnej.
	Ringdal 2003	Nie zdefiniowano.
PEF**	PALLADIUM	Pomiar PEF wykonywano 2 razy dziennie (rano i wieczorem, przed przyjęciem dawek) za pomocą urządzenia mini Peak Flow Meter. Każdy z pacjentów wykonywał 3 kolejne pomiary w ciągu 10 minut. Jako wynik ostateczny uwzględniano najlepszy z 3 pomiarów.
	QUARTZ	Nie zdefiniowano.
	Bailey 2008	Pomiar PEF wykonywano za pomocą urządzenia P ko-1 Electronic Peak Flow Meter 2 razy dziennie (rano i wieczorem). Każdy z pacjentów wykonywał 3 pomiary, a jako wynik ostateczny uznawano najlepszy spośród 3 pomiarów.
	Nelson 2000	Pomiar porannego PEF odbywał się przed podaniem terapii wziewnej i ok. 8 – 12h od podania terapii doustnej. Pomiar wieczornego PEF odbywał się przed podaniem terapii wziewnej i doustnej.
	Ringdal 2003	Pomiar PEF odbywał się za pomocą urządzenia mini Wright Peak Flow Meter 2 razy dziennie (rano i wieczorem). Każdy z pacjentów wykonywał 3 pomiary, a jako wynik ostateczny uznawano najlepszy spośród 3 pomiarów.
Łagodnie zaostrzenia	PALLADIUM	Wystąpienie jednego z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> 1. pogorszenie co najmniej jednego z objawów astmy, takiego jak duszność, kaszel, świsty wydechowe lub ucisk w klatce piersiowej 2. zwiększone stosowanie terapii ratunkowej 3. pogorszenie czynności płuc utrzymujące się przez 2 kolejne dni lub dłużej (ale nie na tyle poważne by zastosować kortykosteroidy układowe lub, by konieczna była hospitalizacja): <ol style="list-style-type: none"> a. zmniejszenie FEV1 o >20% względem wartości wyjściowej lub b. zmniejszenie porannego lub wieczornego PEF o \geq20% względem wartości wyjściowych przez 2 z 3 kolejnych dni, lub c. PEF <60% względem wartości wyjściowej.
	QUARTZ	Pogorszenie objawów astmy, czynności płuc oraz częstsze stosowanie terapii ratunkowej.
	Bailey 2008	Punkt końcowy ogólny dla zaostrzenia [^]
	Nelson 2000	Punkt ogólny dla zaostrzenia ^{^^}
	Ringdal 2003	Pogorszenie objawów astmy wymagające istotnego klinicznie zwiększenia sa butamolu, zdefiniowane jako >3 dodatkowe zainhalowania w ciągu 24h względem wartości wyjściowej przez >2 kolejne dni.
Umiarkowane zaostrzenia	PALLADIUM	Wystąpienie co najmniej dwóch z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> 1. postępujące nasilenie co najmniej jednego z objawów astmy, takiego jak duszność, kaszel, świsty wydechowe lub ucisk w klatce piersiowej. Objawy wykraczające poza typowy dla pacjenta zakres codziennej astmy i utrzymujące się przez co najmniej dwa kolejne dni 2. zwiększone stosowanie terapii ratunkowej, zdefiniowane jako >50% wzrost zużycia SABA i >8 zainhalowań przez 2 z 3 kolejnych dni w porównaniu do wartości wyjściowych lub nocne przebudzenia wymagające użycia SABA przez co najmniej 2 z 3 kolejnych nocy 3. Pogorszenie czynności płuc utrzymujące się przez 2 kolejne dni lub dłużej (ale nie na tyle poważne by zastosować kortykosteroidy układowe przez dłużej niż 2 dni lub by konieczna była hospitalizacja), tj.: <ol style="list-style-type: none"> a. zmniejszenie FEV1 o >20% względem wartości wyjściowej lub b. zmniejszenie porannego lub wieczornego PEF o \geq20% względem wartości wyjściowych przez 2 z 3 kolejnych dni, lub c. PEF <60% względem wartości wyjściowej.

Punkt końcowy	Badanie	Opis punktu końcowego
	QUARTZ	Postępujące nasilenie objawów astmy, pogorszenie czynności płuc i częstsze stosowanie terapii ratunkowej.
	Bailey 2008	Punkt ogólny dla zaostrzenia [^]
	Nelson 2000	Punkt ogólny dla zaostrzenia ^{^^}
	Ringdal 2003	Pogorszenie astmy wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów lub antybiotykoterapii.
Ciężkie zaostrzenia	PALLADIUM	Pogorszenie objawów astmy (takich jak duszność, kaszel, świsty wydechow lub ucisk w klatce piersiowej) wymagające zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej trzy kolejne dni i/lub konieczność wizyty na ostrym dyżurze (lub miejscowej równoważnej strukturze), hospitalizacji lub zgon z powodu astmy.
	QUARTZ	Pogorszenie objawów astmy (takich jak duszność, kaszel, świsty wydechow lub ucisk w klatce piersiowej) wymagające zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez co najmniej trzy kolejne dni i/lub konieczność nagłej hospitalizacji lub zgon z powodu astmy.
	Bailey 2008	Punkt ogólny dla zaostrzenia [^]
	Nelson 2000	Punkt ogólny dla zaostrzenia ^{^^}
	Ringdal 2003	Pogorszenie astmy wymagające hospitalizacji.

*FEV1 – minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa (ang. *minimal patient perceivable improvement*) wg Santanello 1999 wynosi 10,4%

**PEF – minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa (ang. *minimal patient perceivable improvement*) wg Santanello 1999 wynosi 18,8 L/min

[^]Zaostrzenie zdefiniowano ogółem jako jedno ze zdarzeń: pogorszenie objawów astmy wymagające podania doustnych kortykosteroidów, konieczność hospitalizacji, nieplanowana wizyta u lekarza z powodu zaostrzenia objawów astmy, $\geq 30\%$ spadek średniego porannego PEF w stosunku do 7 kolejnych dni ocenianych podczas randomizacji

^{^^}Zaostrzenia ogółem – konieczność zastosowania terapii innej niż dozwolonej przez protokół badania, która obejmowała doustne lub pozajelitowe kortykosteroidy

SABA – krótko działające beta2-mimetyki; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume*); PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*)

Poniżej zaprezentowano charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do AKL.

Tabela 14. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza	Kierunek zmiany
AQLQ-S <i>Ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire)</i>	Kwestionariusz składający się z 32 pytań dotyczących jakości życia z astmą, przeznaczony do pomiaru zaburzeń czynnościowych w astmie. Każde pytanie oceniane jest w 7-punktowej skali – 1 całkowicie ograniczona aktywność/problemy przez cały czas; 7 – brak ograniczeń w aktywności/brak problemów, na podstawie doświadczeń z ostatnich 2 tygodni. Ogólny wynik AQLQ-S to średnia z odpowiedzi na wszystkie 32 pytania.	Im wyższy wynik tym mniejsze nasilenie objawów. Za minimalną istotną klinicznie różnicę uznaje się zmianę punktacji o 0,5 pkt. dla wyniku ogółem i w poszczególnych domenach.
ACQ <i>Kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. Asthma Control Questionnaire)</i>	ACQ-7 – Kwestionariusz mierzący kontrolę objawów astmy, składający się z 7 pytań (5 dotyczących oceny objawów, 1 dotyczący stosowania terapii ratunkowej oraz 1 dotyczący FEV1). Pytania 1–5 ocenia się w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza całkowitą kontrolę objawów, natomiast 6 – całkowity brak kontroli. Pytanie 6 oceniane jest w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza brak stosowania terapii ratunkowej, natomiast 6 – >16 zainhalowań terapii ratunkowej przez większość dni. Pytanie 7 - ocena badaczy w oparciu o badanie spirometryczne, gdzie 0 oznacza FEV1 >95% wartości należnej, 1 – FEV1 = 90–95% wartości należnej, 2 – FEV1 = 80–89% wartości należnej, 3 – FEV1 = 70–79% wartości należnej, 4 – FEV1 = 60–69% wartości należnej, 5 – FEV1 = 50–59% wartości należnej i 6 – FEV1 < 50% wartości należnej. Wynik obliczany jest jako średnia ze wszystkich pytań. ACQ-5 – Stanowi skrócony kwestionariusz ACQ-7. Kwestionariusz składa się z 5 pytań i ocenia: nocne wybudzenia, ograniczenie aktywności, występowanie porannych objawów, spłycenie oddechu i świsty wydechow.*	Obniżenie wyniku ACQ o $\geq 0,5$ pkt. względem wartości wyjściowej (spadek o $\geq 0,5$ pkt.) uznawany jest za minimalną istotną klinicznie różnicę (MCID).

*definicja ACQ-5 na podstawie: <https://too.kit.severeasthma.org.au/diagnosis-assessment/questionnaires/> (data dostępu: 17.03.2021 r.)

Ocena homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim MF/IND w niskich dawkach vs FP/SAL w niskich dawkach

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań ze wspólną grupą referencyjną, umożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego, a ze względu na znaczną heterogeniczność badań nie było również możliwości przeprowadzenia analizy sieciowej ani porównania pośredniego z dostosowaniem populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Poniżej przedstawiono podsumowanie analizy homogeniczności badań QUARTZ, Bailey 2008, Nelson 2000 i Ringdal 2003.

Analizowane badania charakteryzowały się spójną metodyką, poza sposobem analizy danych dot. skuteczności – w badaniu QUARTZ przeprowadzono analizę w populacji FAS, a w pozostałych badaniach w populacji ITT i mITT. Niemniej ze względu na fakt, iż populacji FAS w badaniu QARTZ stanowiła znaczący odsetek populacji ITT (95-100%) powyższe nie stanowi ograniczenia.

W badaniach uwzględniano inne komparatory niż w badaniu QUARTZ.

Okres obserwacji w badaniach QUARTZ, Nelson 2000, Ringdal 2003 wynosił 12 tyg., a w badaniu Bailey 2008 52 tyg. niemniej, dla części punktów końcowych badania Bailey 2008 dostępne były dane dla okresu wynoszącego 12 tyg. (poranny PEF).

Brak spójnego przedstawienia populacji wyjściowych w badaniach nie pozwala na pełną ocenę ich podobieństwa. Populacje w badaniach różniły się w zakresie wcześniejszych terapii – w badaniu QUARTZ pacjenci stosowali ICS/LABA, w badaniach Nelson 2000 i Bailey 2008 ICS, a w publikacji Ringdal 2003 nie przedstawiono informacji w tym zakresie. Do badania QUARTZ i Bailey 2008 włączono pacjentów w różnym wieku (średnia: 46,1 lat vs 31,5 lat). Dodatkowo w badaniu Nelson 2000 pacjenci charakteryzowali się niższym wyjściowym FEV1 niż w pozostałych badaniach.

Definicje części punktów końcowych w badaniach różniły się między sobą, co prezentuje **Tabela 13**.

Szczegółowa analiza homogeniczności znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.3.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg wnioskodawcy i analityków Agencji

Oceniany element	Metoda randomizacji	Odstępstwa od przypisanych interwencji	Błąd pomiaru punktu końcowego	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
PALLADIUM	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
QUARTZ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bailey 2008	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Nelson 2000	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ringdal 2003	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wnioskodawca wskazał na niepewne ryzyko popełnienia błędu systematycznego w przypadku publikacji Nelson 2003 i Bailey 2008 w domenie dotyczącej metody randomizacji ze względu na brak szczegółowych informacji dotyczących sposobu utajnienia alokacji pacjentów w badaniach. Ryzyko popełnienia błędu w pozostałych badaniach zostało ocenione jako niskie. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy):

- *Pierwszorzędownym punktem końcowym w głównych badaniach dla ocenianej interwencji (PALLADIUM, QUARTZ) był t-FEV1, podczas gdy preferowanym przez wytyczne EMA I-rzędownym punktem końcowym w badaniach dla nowych terapii są zaostrzenia. Należy jednak zauważyć, iż monokomponenty preparatu Atectura Breezhaler, tj. indakaterol oraz mometazonu furoinian są stosowane w terapii astmy od wielu lat, a ich skuteczność w leczeniu astmy, w tym redukcja częstości zaostrzeń, została udowodniona w odpowiednio zaprojektowanych badaniach klinicznych. Tym samym zastosowanie t-FEV1 jako I-pierwszorzędownego punktu końcowego można uznać za dopuszczalne, zwłaszcza, iż w ramach II-rzędownych punktów końcowych w badaniach QUARTZ i PALLADIUM oceniano nie tylko zaostrzenia,*

ale również inne istotne klinicznie punkty końcowe związane ze stosowaniem terapii ratunkowej oraz nasileniem objawów.

- Podczas ekstrakcji danych napotymano na pewne rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, przy czym każdorazowo w takiej sytuacji preferowany był wynik o większej precyzji.
- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może być związane z niepewnością odczytu wyników.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie Bailey 2008 zostało przeprowadzone jedynie w populacji afroamerykańskiej, charakteryzującej się 19,2% większą częstością występowania ataków astmy od populacji kaukaskiej. W publikacji wskazano również, iż populacja Afroamerykanów w porównaniu do rasy kaukaskiej charakteryzuje się częstszą koniecznością nagłych wizyt lekarskich, hospitalizacji i większym ryzykiem zgonu. Przy czym kwestie socjoekonomiczne nie wyjaśniają tych różnic. Biorąc pod uwagę powyższe należy mieć na względzie ograniczenia związane z ekstrapolacją wyników uzyskanych w grupie pacjentów z populacji afroamerykańskiej na populację Polski.
- Częste wizyty związane z kontrolą pacjentów w badaniach klinicznych nie stanowią postępowania zgodnego z praktyką kliniczną, jednocześnie brak jest możliwości oceny w jakim stopniu intensyfikacja opieki nad pacjentem w postaci częstszych wizyt u lekarza specjalisty wpływa na wyniki leczenia.
- W publikacji Ringdal 2003 nie przedstawiono informacji o wcześniejszych terapiach stosowanych przez pacjentów.
- Z powodu zamaskowania badania PALLADIUM i QUARTZ (zabieg konieczny w celu zaślepienia badania) nie ma możliwości oceny różnic w *compliance* i *adherence* pomiędzy terapią podawaną raz dziennie a dwa razy dziennie.
- Badania QUARTZ, Nelson 2000 i Ringdal 2003 charakteryzowały się krótkim okresem leczenia wynoszącym 12 tyg., co w przypadku choroby przewlekłej, jaką jest astma może być okresem zbyt krótkim do oceny porównawczej korzyści i bezpieczeństwa terapii.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- *Nie odnaleziono badań porównujących w sposób bezpośredni MF/IND w średniej i niskiej dawce względem ekwiwalentnych dawek FP/SAL. Wobec powyższego, porównanie MF/IND w średniej dawce przeprowadzono względem FP/SAL w wysokiej dawce, przyjmując konserwatywne założenie, iż brak różnic w przeprowadzonym porównaniu będzie świadczył, iż terapia MF/IND w średniej dawce jest opcją nie gorszą niż FP/SAL w średniej dawce. Założenie to ma charakter konserwatywny w przypadku wnioskowania o skuteczności interwencji, natomiast ocena bezpieczeństwa może być obarczona niepewnością. Tym niemniej brak różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy wysokimi dawkami MF/IND oraz FP/SAL stanowi również przesłankę o porównywalnym ryzyku AE pomiędzy ww. interwencjami w dawkach średnich.*
- *W przypadku porównania MF/IND i FP/SAL w niskich dawkach, konieczne było przeprowadzenie zestawienia jakościowego, cechującego się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań oraz możliwość przeprowadzenia porównania dla pojedynczych punktów końcowych. Niemniej jednak, przeprowadzone porównanie pośrednie oparto o najlepsze dostępne dowody naukowe, a jego wyniki są spójne z wynikami dla porównania dawek średnich i wysokich.*

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskowanie na podstawie przeprowadzonego zestawienia jakościowego jest znacznie ograniczone ze względu na możliwość zestawienia wyników dla niewielkiej liczby punktów końcowych dotyczących skuteczności i 1 punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa. W analizie wnioskodawcy wskazano, iż zestawienie danych dla poszczególnych ramion, pochodzących z różnych badań, przeprowadzonych na odmiennych grupach pacjentów (heterogeniczność kliniczna), badań o nieidentycznej metodologii (heterogeniczność metodologiczna), może być (...) obarczone wysokim ryzykiem błędu.

- *Nie odnaleziono żadnych badań typu RWD oraz opracowań wtórnych, porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z komparatorami, przy czym najpewniej wynika to z faktu, iż Atectura Breezhaler jest stosunkowo nowym lekiem, który został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 30 maja 2020 r.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono porównania z innymi adekwatnymi komparatorami, ani nie przedstawiono przeglądów systematycznych, które wskazywałyby na porównywalną skuteczność FP/SAL z BUD/FORM oraz BDP/FORM, co potwierdziłoby zasadność wyboru FP/SAL jako reprezentanta grupy ICS/LABA.
- Nie przedstawiono definicji dla części punktów końcowych ocenianych w badaniach (np.: definicji zaostżeń w badaniu Bailey 2008, ACQ-5 w badaniu PALLADIUM).
- Wnioskodawca znaczną część wyników zaczerpnął ze źródeł nie stanowiących publikacji pełnotekstowych (w tym Raportu Novartis, EU-CTR 2015-002529-21), które nie podlegały ocenie peer review. Dodatkowo wnioskodawca w analizie nie wskazał dokładnych źródeł danych, co utrudniło weryfikację przedstawionych wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

W niniejszej analizie wyniki dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii MF/IND w wysokich i średnich dawkach ze względu na wspólny komparator zaprezentowano w ramach wspólnych zestawień. Natomiast dane pochodzące z jakościowego zestawienia wyników skuteczności dla niskich dawek MF/IND zostały zaprezentowane odrębnie.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**MF/IND w średnich i wysokich dawkach vs FP/SAL w wysokich dawkach – PALLADIUM – porównanie bezpośrednie****Jakość życia**

Nie wykazano IS różnic w zakresie zmiany jakości życia dla porównania MF/IND zarówno w wysokich, jak i średnich dawkach względem FP/SAL w wysokich dawkach niezależnie od okresu obserwacji (26 i 52 tyg.).

Tabela 16. Analiza skuteczności – jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S na podstawie badania PALLADIUM (załącznik do publikacji głównej oraz Raport Novartis)

Punkt końcowy	Okres terapii	Dawka MF	MF/IND		FP/SAL		MD (95% CI)	p
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Zmiana wyn ku AQLQ-S (pkt)	26	H	406	0,754 (0,037)	410	0,668 (0,037)	0,085 (-0,017; 0,188)^	0,103^
		M	407	0,767 (0,037)			0,100 (-0,004; 0,200)*	Bd
	52	H	384	0,813 (0,039)	405	0,772 (0,038)	0,041 (-0,067; 0,148)^	0,455^
		M	397	0,861 (0,039)			0,090 (-0,020; 0,200)*	Bd

^wartość raportowana w badaniu

*obliczenia wnioskodawcy na podstawie niepublikowanych wyników z Raportu Novartis

MF/IND – mometazonu furoinian/ indakaterol, FP/SAL – flutikazonu propionian/ salmeterol, AQLQ-S – ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire), H – wysoka dawka ICS (ang. *high*), M – średnia dawka ICS (ang. *medium*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square means*); MD – różnica średnich (ang. *mean difference*), Bd – brak danych

Zaostrzenia

Nie wykazano IS różnic pomiędzy MF/IND w średniej i wysokiej dawce względem FP/SAL w wysokiej dawce w zakresie średniej rocznej częstotliwości zaostrzeń choroby.

Prawdopodobieństwo krótszego czasu do wystąpienia zdarzeń związanych z zaostrzeniami astmy poddano analizie jedynie w przypadku porównania MF/IND w wysokiej dawce vs FP/SAL – uzyskane wyniki nie osiągnęły IS w rocznym okresie obserwacji.

W zakresie różnicy czasu trwania zaostrzeń nie zaobserwowano IS różnic dla zaostrzeń umiarkowanych i ogółem zarówno w przypadku wysokich, jak i średnich dawek MF/IND w porównaniu z komparatorem.

Nie zaobserwowano również IS różnicy pomiędzy MF/IND w średniej dawce względem FP/SAL w wysokiej dawce w odniesieniu do różnicy czasu trwania ciężkich zaostrzeń astmy. Stosowanie MF/IND w wysokiej dawce wiązało się w badaniu z istotnie statystycznie krótszym czasem trwania ciężkich zaostrzeń wg testu van-Elteren ($p=0,025$). Niemniej przedział ufności dla wyniku MD = -0,60 (-1,51; 0,31) wskazuje na brak istotności statystycznej uzyskanej różnicy.

Tabela 17. Analiza skuteczności – zaostrzenia w okresie 52 tyg. na podstawie badania PALLADIUM (Raport Novartis, EU-CTR 2015-002529-21, van Zyl-Smith 2020)

Punkt końcowy	Dawka MF	MF/IND		FP/SAL		Rate ratio, HR, MD (95% CI)	P
		N	AER (95% CI) Średnia (SD) Mediana (zakres)	N	AER (95% CI) Średnia (SD) Mediana (zakres)		
Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby*							
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia	H	443	0,25 (0,20; 0,32)	444	0,27 (0,22; 0,34)	0,93 (0,67; 1,29) [§]	0,669 [§]
	M	437	0,27 (0,21; 0,34)			1,00 (Bd) ^{^^}	Bd
Ciężkie zaostrzenia	H	443	0,13 (0,09; 0,17)		0,14 (0,10; 0,19)	0,89 (0,58; 1,37) [§]	0,597 [§]
	M	437	0,13 (0,10; 0,18)			0,93 (Bd) ^{^^}	Bd
Zaostrzenia ogółem	H	443	0,49 (0,41; 0,60)		0,52 (0,43; 0,63)	0,95 (0,72; 1,23) [§]	0,681 [§]
	M	437	0,48 (0,40; 0,59)			0,92 (Bd) ^{^^}	Bd
Czas do wystąpienia zdarzeń związanych z zaostrzeniami astmy**							
Czas do pierwszego zaostrzenia (dni)	Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia	H	443	366 (2–389)	366 (2–395)	0,81 (0,59; 1,12) ^{§§}	0,209 ^{§§}
		M	437	366 (1–429)		Bd	Bd
	Ciężkie zaostrzenie	H	443	367 (2–389)	366 (3–395)	0,71 (0,47; 1,09) ^{§§}	0,115 ^{§§}
		M	437	366 (1–429)		Bd	Bd
	Zaostrzenie ogółem	H	443	366 (2–389)	365 (2–394)	0,84 (0,66; 1,08) ^{§§}	0,185 ^{§§}
		M	437	366 (1–429)		Bd	Bd
Czas do pierwszej hospitalizacji (dni)		H	443	367 (2–389)	367 (3–395)	1,62 (0,27; 9,70) ^{§§}	0,599 ^{§§}
		M	437	367 (1–429)		Bd	Bd
Czas do zaprzestania leczenia		H	443	367 (2–389)	367 (3–395)	0,54 (0,05; 6,01) ^{§§}	0,618 ^{§§}
		M	437	367 (1–429)		Bd	Bd
Czas trwania zaostrzeń astmy***							
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia	H	443	2,6 (10,60)	444	3,1 (9,68)	-0,50 (-1,84; 0,80) ^{^^}	0,059 [^]
	M	437	3,0 (12,53)			-0,10 (-1,58; 1,38) ^{^^}	Bd
Ciężkie zaostrzenia	H	443	1,3 (6,02)		1,9 (7,76)	-0,60 (-1,51; 0,31)^{^^}	0,025[^]
	M	437	1,7 (8,48)			-0,20 (-1,27; 0,87) ^{^^}	Bd
Zaostrzenia ogółem	H	443	5,4 (18,81)		5,1 (14,48)	0,30 (-1,91; 2,51) ^{^^}	0,074 [^]
	M	437	5,0 (17,55)			-0,10 (-2,23; 2,03) ^{^^}	Bd

*dla punktu końcowego średnia roczna częstość zaostrzeń choroby oszacowano średnią roczną liczbę zaostrzeń w poszczególnych grupach a różnicę pomiędzy technologiami obliczono z wykorzystaniem współczynnika Rate ratio (95%CI)

**dla punktów końcowych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzeń związanych z zaostrzeniami astmy oszacowano medianę (zakres) dni do ich wystąpienia, a analizę porównawczą pomiędzy technologiami oszacowano przy wykorzystaniu parametru HR (95%CI)

***dla punktów końcowych dotyczących czasu trwania zaostrzeń astmy oszacowano średnią (SD) dni, a różnicę pomiędzy technologiami oszacowano przy wykorzystaniu parametru MD (95%CI)

[§]dane zaraportowane w publikacji i aneksie van Zyl-Smith 2020

^{§§}dane zaraportowane w EU-CTR 2015-002529-21

[^]wartości obliczone z wykorzystaniem testu van-Elteren przedstawione w EU-CTR 2015-002529-21

^{^^}oszacowania wykonane w analizie wnioskodawcy

MF/IND – mometazonu furoinian/ indakaterol, FP/SAL – flutikazonu propionian/ salmeterol., H – wysoka dawka ICS (ang. *high*), M – średnia dawka ICS (ang. *medium*), SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (ang. Annualized Exacerbations Rate), Bd – brak danych

Analiza danych dychotomicznych dotyczących występowania zaostrzeń nie wykazała IS różnic pomiędzy analizowanymi technologiami.

Tabela 18. Analiza skuteczności – zaostrzenie astmy w okresie 52 tyg. – dane dychotomiczne na podstawie badania PALLADIUM (Raport Novartis)

Punkt końcowy	Dawka MF	MF/IND	FP/SAL	OR (95% CI)^	RD (95% CI)^	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie	H	66/443 (15)	85/444 (19)	0,74 (0,52; 1,05)	-0,04 (-0,09; 0,01)	Bd
	M	74/437 (17)		0,10 (-0,004; 0,20)	0,10 (-0,004; 0,20)	Bd
Ciężkie zaostrzenie	H	36/443 (8)	53/444 (12)	0,65 (0,42; 1,02)	-0,04 (-0,08; 0,001)	Bd
	M	43/437 (10)		0,81 (0,53; 1,23)	-0,02 (-0,06; 0,02)	Bd
Umiarkowane zaostrzenie	H	34/443 (8)	41/444 (9)	0,82 (0,51; 1,31)	-0,02 (-0,05; 0,02)	Bd
	M	36/437 (8)		0,88 (0,55; 1,41)	-0,01 (-0,05; 0,03)	Bd
Łagodne zaostrzenie	H	59/443 (13)	67/444 (15)	0,86 (0,59; 1,26)	-0,02 (-0,06; 0,03)	Bd
	M	53/437 (12)		0,78 (0,53; 1,14)	-0,03 (-0,07; 0,02)	Bd
Zaostrzenia ogółem	H	113/443 (26)	136/444 (31)	0,78 (0,58; 1,04)	-0,05 (-0,11; 0,01)	Bd
	M	112/437 (26)		0,78 (0,58; 1,05)	-0,05 (-0,11; 0,01)	Bd
Zaostrzenie wymagające hospitalizacji	H	3/443 (1)	2/444 (<1)	1,51 (0,25; 9,06)	0,002 (-0,01; 0,01)	Bd
	M	1/437 (<1)		0,51 (0,05; 5,61)	-0,002 (-0,01; 0,01)	Bd
Zaostrzenie powodujące zaprzestanie leczenia	H	1/443 (<1)	2/444 (<1)	0,50 (0,05; 5,53)	-0,002 (-0,01; 0,01)	Bd
	M	0/437 (0)		0,20 (0,01; 4,23)	-0,005 (-0,01; 0,003)	Bd

^obliczenia wnioskodawcy na podstawie niepublikowanych wyników z Raportu Novartis

MF/IND – mometazonu furoinian/ indakaterol, FP/SAL – flutazonu propionian/ salmeterol, H – wysoka dawka ICS (ang. *high*), M – średnia dawka ICS (ang. *medium*), Bd – brak danych

Czynność płuc

Wykazano IS różnice na korzyść MF/IND w wysokich i średnich dawkach względem FP/SAL w wysokich dawkach dla punktów końcowych: zmiana porannego i wieczornego PEF bez względu na okres obserwacji (26, 52 tyg.).

Nie wykazano IS różnic dla porównania MF/IND w wysokich i średnich dawkach względem FP/SAL w wysokich dawkach dla różnicy w wartości końcowej parametru t-FVC.

W przypadku punktu końcowego dotyczącego zmiany t-FEV nie zaobserwowano IS różnicy zarówno pomiędzy MF/IND w wysokiej, jak i średniej dawce względem FP/SAL w okresie obserwacji wynoszącym 26 tyg. (potwierdzenie hipotezy non-inferiority). W przypadku dłuższego, 52 tyg. okresu obserwacji, uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść MF/IND w wysokich dawkach i brak istotnej statystycznie różnicy dla MF/IND w średnich dawkach względem komparatora.

W przypadku wartości końcowej dla zmiany FEV 25-75% nie zaobserwowano IS różnic względem komparatora dla MF/IND w średnich dawkach bez względu na okres obserwacji i dla MF/IND w wysokich dawkach dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. IS różnicę uzyskano jedynie dla porównania MF/IND w wysokich dawkach w 26 tyg. okresie obserwacji.

Tabela 19. Analiza skuteczności – czynność płuc na podstawie badania PALLADIUM (van Zyl-Smith 2020, Raport Novartis, EU-CTR 2015-002529-21)

Punkt końcowy	Okres terapii	Dawka MF	MF/IND		FP/SAL		MD (95% CI)	p
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Zmiana t-FEV (ml)	26	H	395	281 (16)	391	245 (16)	36,0 (-7; 80)*^	0,101*
		M	389	286 (16)			41,0 (-3,35; 85,35)**^	Bd
	52	H	372	284 (17)	382	236 (17)	48,0 (2; 94)^	0,040
		M	383	255 (17)			19,0 (-28,12; 66,12)**^	Bd
	26	H	418	42,4 (2,15)	426	29,1 (2,14)	13,3 (7,5; 19,1)^	<0,001

Punkt końcowy	Okres terapii	Dawka MF	MF/IND		FP/SAL		MD (95% CI)	p
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Zmiana porannego PEF (l/min.)	52	M	419	38,1 (2,15)			9,0 (3,05; 14,95) ^{^^}	Bd
		H	415	42,1 (2,24)	424	28,3 (2,22)	13,8 (7,7; 19,8) [^]	<0,001
		M	420	36,9 (2,22)			8,6 (2,45; 14,75) ^{^^}	Bd
Zmiana wieczornego PEF (l/min.)	26	H	417	32,5 (2,05)	423	23,9 (2,04)	8,6 (3,1; 14,2) [^]	0,002
		M	420	30,4 (2,04)			6,5 (0,85; 12,15) ^{^^}	Bd
	52	H	416	31,2 (2,14)	422	22,1 (2,13)	9,1 (3,3; 14,9) [^]	0,002
		M	420	28,7 (2,13)			6,6 (0,70; 12,50) ^{^^}	Bd
t-FVC (wartość końcowa) (ml)	26	H	395	3372 (18)	391	3355 (18)	17,0 (-31; 65) [§]	0,49 [§]
		M	389	3387 (18)			32,0 (-17,89; 81,89) ^{^^}	Bd
	52	H	372	3394 (18)	382	3358 (18)	36,0 (-12; 85) [§]	0,143 [§]
		M	383	3364 (18)			6,0 (-43,89; 55,89) ^{^^}	Bd
Zmiana FEV _{25-75%} (wartość końcowa) (ml/s)	26	H	395	1775 (25)	391	1692 (25)	83,0 (16; 151) [§]	0,015 [§]
		M	389	1738 (25)			46,0 (-23,30; 115,30) ^{^^}	Bd
	52	H	372	1745 (26)	382	1692 (26)	53,0 (-17; 122) [§]	0,139 [§]
		M	383	1686 (26)			-6,0 (-78,07; 66,07) ^{^^}	Bd

[^]wartość raportowana w EU-CTR 2015-002529-21 i Raporcie Novartis oszacowana z wykorzystaniem modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed model repeated measures*, MMRM)

^{^^}wartości oszacowane w analizie wnioskodawcy na podstawie danych z EU-CTR 2015-002529-21

[§]dane zaraportowane w publikacji i aneksie van Zyl-Smith 2020

*wynik potwierdził hipotezę *non-inferiority* – próg odrzucenia hipotezy zerowej dla hipotezy *non-inferiority* wynosił <-90 ml dla dolnej granicy 95% przedziału ufności. Uzyskanie dolnego przedziału ufności >0 było równoważne z potwierdzeniem hipotezy *superiority*.

MF/IND – mometazonu furoinian/ indakaterol, FP/SAL – flutazonu propionian/ salmeterol, H – wysoka dawka ICS (ang. *high*), M – średnia dawka ICS (ang. *medium*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square means*), Bd – brak danych

Kontrola objawów astmy

Kontrola astmy mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza ACQ-7 i ACQ-5 nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy MF/IND w wysokiej oraz średniej dawce a FP/SAL w wysokiej dawce (Tabela 20) zarówno w okresie 26 i 52 tyg. obserwacji. Również odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie minimalnej istotnej klinicznie poprawy (poprawa o $\geq 0,5$ pkt względem wartości wyjściowej) był zbliżony (brak IS różnic) (Tabela 21).

W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących stosowania terapii ratunkowych w okresie obserwacji wynoszącym 26 i 52 tyg., nie wykazano IS różnic dla porównania MF/IND w wysokich i średnich dawkach względem FP/SAL w wysokich dawkach dla zmiany średniej liczby inhalacji terapią ratunkową i dawek doustnych GKS stosowanych w leczeniu zaostrzeń.

W przypadku punktu końcowego dotyczącego zmiany odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej różnice istotne statystycznie odnotowano jedynie dla wysokiej dawki MF/IND vs FP/SAL zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tyg. (MD=4,10 (0,1; 8,0), p=0,045), jak i dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. (MD=4,30 (0,3; 8,3), p=0,034).

W zakresie punktów końcowych odnoszących się do nasilenia objawów ocenianych w 52 tyg. okresie obserwacji nie stwierdzono istnienia IS różnic pomiędzy MF/IND w wysokich i średnich dawkach vs FP/SAL dla: zmiany dziennego nasilenia objawów, zmiany odsetka dni wolnych od objawów, zmiany odsetka dni wolnych od objawów w ciągu dnia i zmiany odsetka nocy bez przerwania snu. Jedynie w przypadku zmiany odsetka poranków wolnych od objawów odnotowano IS różnice na korzyść MF/IND stosowanego w wysokich dawkach względem FP/SAL (MD=4,80 (0,50; 9,10), p=0,029).

Tabela 20. Analiza skuteczności – kontrola objawów na podstawie badania PALLADIUM (van Zyl-Smith 2020, Raport Novartis, EU-CTR 2015-002529-21)

Punkt końcowy	Okres terapii	Dawka MF	MF/IND		FP/SAL		MD (95% CI)	p
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
ACQ-7 (pkt)								

Punkt końcowy	Okres terapii	Dawka MF	MF/IND		FP/SAL		MD (95% CI)	p
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Zmiana wyniku ACQ-7	26	H	407	-1,030 (0,035)	410	-0,976 (0,035)	-0,054 (-0,140; 0,031) [^]	0,214 [^]
		M	407	-1,036 (0,035)			-0,060 (-0,160; 0,040) ^{^^}	Bd
	52	H	385	-1,066 (0,036)	405	-1,076 (0,035)	0,010 (-0,078; 0,098) [^]	0,824 [^]
		M	397	-1,114 (0,036)			-0,040 (-0,140; 0,060) ^{^^}	Bd
Zmiana wyniku ACQ-5	26	H	Bd	-1,155 (bd)	Bd	-1,067 (Bd)	-0,088 (-0,194; 0,018) [^]	0,104 [^]
		M	Bd	-1,185 (bd)			-0,120 (Bd) ^{^^}	Bd
	52	H	Bd	-1,229 (bd)	Bd	-1,185 (Bd)	-0,045 (-0,153; 0,064) [^]	0,422 [^]
		M	Bd	-1,290 (bd)			-0,100 (Bd) ^{^^}	Bd
Terapia ratunkowa								
Zmiana średniej liczby inhalacji terapią ratunkową	26	H	426	-0,96 (0,06)	432	-0,87 (0,06)	-0,09 (-0,24; 0,07) ^{ss}	0,29 ^{ss}
		M	428	-0,73 (0,06)			0,14 (-0,03; 0,31) [@]	Bd
	52	H	426	-1,00 (0,06)	432	-0,91 (0,06)	-0,09 (-0,25; 0,06) [§]	0,245 [§]
		M	428	-0,80 (0,06)			0,11 (-0,06; 0,28) [@]	Bd
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej	26	H	412	31,50 (1,53)	421	27,40 (1,52)	4,10 (0,1; 8,0)^{ss}	0,045^{ss}
		M	416	27,40 (1,53)			0,00 (-4,23; 4,23) [@]	Bd
	52	H	408	33,10 (1,55)	416	28,80 (1,54)	4,30 (0,3; 8,3)[§]	0,034[§]
		M	416	29,40 (1,54)			0,60 (-3,67; 4,87) [@]	Bd
Dawka doustnych GKS stosowanych w leczeniu zaostrzeń	52	H	443	26,00 (136,92) [#]	444	26,90 (114,36) [#]	-0,90 (-17,50; 15,70) [@]	Bd
		M	437	29,90 (124,98) [#]			3,00 (-12,83; 18,83) [@]	Bd
Nasilenie objawów								
Zmiana dziennego nasilenia objawów (średnia)	52	H	401	-0,91 (0,051)	405	-0,83 (0,051)	-0,08 (-0,22; 0,05) ^{ss}	0,209 ^{ss}
		M	402	-0,88 (0,051)			-0,05 (-0,19; 0,09) [@]	Bd
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów	52	H	401	28,30 (1,72)	405	24,90 (1,72)	3,40 (-1,10; 7,90) ^{ss}	0,135 ^{ss}
		M	402	28,40 (1,72)			3,50 (-1,27; 8,27) [@]	Bd
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów w ciągu dnia	52	H	416	28,00 (1,69)	423	24,8 (1,68)	3,20 (-1,20; 7,70) ^{ss}	0,151 ^{ss}
		M	420	28,00 (1,69)			3,20 (-1,47; 7,87) [@]	Bd
Zmiana odsetka poranków wolnych od objawów	52	H	415	25,50 (1,66)	424	20,7 (1,65)	4,80 (0,50; 9,10)^{ss}	0,029^{ss}
		M	420	22,90 (1,65)			2,20 (-2,37; 6,77) [@]	Bd
Zmiana odsetka nocy bez przerywania snu	52	H	415	17,00 (1,28)	424	16,1 (1,27)	0,90 (-2,50; 4,30) ^{ss}	0,588 ^{ss}
		M	420	16,40 (1,27)			0,30 (-3,22; 3,82) [@]	Bd

[^]dane zaraportowane w publikacji i aneksie van Zyl-Smith 2020 oszacowana z wykorzystaniem modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed model repeated measures*, MMRM) – populacja FAS

^{^^}wartości oszacowane w analizie wnioskodawcy na podstawie danych z Raportu Novartis

[§]dane zaraportowane w publikacji i aneksie van Zyl-Smith 2020

^{ss}dane pochodzące z dokumentu EU-CTR 2015-002529-21

[@]oszacowane w analizie wnioskodawcy na podstawie EU-CTR 2015-002529-21

[#]średnia arytmetyczna

MF/IND – mometazonu furoinian/ indakaterol, FP/SAL – flutazonu propionian/ salmeterol, H – wysoka dawka ICS (ang. *high*), M – średnia dawka ICS (ang. *medium*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square means*), Bd – brak danych

Tabela 21. Analiza skuteczności – minimalna istotnie kliniczna poprawa kontroli astmy wg ACQ-7 – dane dychotomiczne na podstawie badania PALLADIUM (van Zyl-Smith 2020, Raport Novartis)

Punkt końcowy	Okres terapii	Dawka MF	MF/IND	FP/SAL	OR (95% CI)	RD (95% CI)	p
			n/N (%)	n/N (%)			
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli MCID ACQ-7	26	H	311/407 (76)	311/410 (76)	1,06 (0,76; 1,46)	0,010 (-0,05; 0,06)^	0,746^
		M	310/407 (76)		1,02 (0,74; 1,40)	0,003 (-0,06; 0,06)^	Bd
	52	H	299/385 (78)	313/405 (77)	1,05 (0,75; 1,49)	0,004 (-0,05; 0,06)^	0,771^
		M	326/397 (82)		1,35 (0,95; 1,91)	0,050 (-0,01; 0,10)^	Bd

^dane zaraportowane w publikacji i aneksie van Zyl-Smith 2020

^^wartości oszacowane w analizie wnioskodawcy na podstawie danych z Raportu Novartis

MCID – minimalna, klinicznie istotna różnica (*minimal clinically important difference*), MF/IND – mometazonu furoinian/ indakaterol, FP/SAL – flutikazonu propionian/ salmeterol, H – wysoka dawka ICS (ang. *high*), M – średnia dawka ICS (ang. *medium*), Bd – brak danych**Ciężkie powikłania astmy**

Nie wykazano IS różnic pomiędzy MF/IND w wysokich i średnich dawkach względem FP/SAL w wysokich dawkach dla częstości występowania ciężkich powikłań astmy (złożony punkt końcowy uwzględniający wystąpienie co najmniej jednego ze zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą) ocenianych przez niezależną komisję oceniającą w okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg.

Tabela 22. Analiza skuteczności –ciężkie powikłania astmy – dane dychotomiczne na podstawie badania PALLADIUM (brak identyfikacji źródła)

Punkt końcowy	Okres terapii	Dawka MF	MF/IND	FP/SAL	OR (95% CI)	RD (95% CI)	p
			n/N (%)	n/N (%)			
Ciężkie powikłania astmy	52	H	3/443 (1)	2/444 (<1)	1,51 (0,25; 9,06)	0,0020 (-0,01; 0,01)	Bd
		M	2/437 (<1)		1,02 (0,14; 7,25)	0,0001 (-0,01; 0,01)	Bd

MF/IND – mometazonu furoinian/ indakaterol, FP/SAL – flutikazonu propionian/ salmeterol, H – wysoka dawka ICS (ang. *high*), M – średnia dawka ICS (ang. *medium*), Bd – brak danych**MF/IND w niskich dawkach vs FP/SAL w niskich dawkach – zestawienie wyników**

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań porównujących MF/IND w niskich dawkach z FP/SAL w niskich dawkach, jak również badań pozwalających na porównanie pośrednie. W ramach przeglądu wnioskodawca odnalazł badanie QUARTZ dotyczące terapii niskimi dawkami MF/IND oraz trzy badania: Ringdal 2003, Nelson 2000 i Bailey 2008, odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa terapii niskimi dawkami FP/SAL. Możliwość zestawienia jakościowego wyników istniała jedynie dla punktów końcowych dotyczących:

- czynności płuc – t-FEV1 (Nelson 2000 i Ringdal 2003), PEF (poranny i wieczorny) (Nelson 2000 i Ringdal 2003, Bailey 2008)
- kontroli objawów astmy – zaostrzeń (Nelson 2000 i Ringdal 2003) i konieczności stosowania terapii ratunkowej (Nelson 2000)

dla okresu obserwacji obejmującego 12 tyg.

Zaostrzenia

Odsetek zaostrzeń występujących u pacjentów w badaniu QUARTZ był nieznacznie wyższy niż w badaniu Nelson 2000 i niższy niż w badaniu Ringdal 2003 (odpowiednio: 5%, 2% i 10%). Należy mieć na uwadze, iż badanie Ringdal 2003 dotyczyło populacji afroamerykańskiej, która charakteryzuje się większą częstością i cięższym przebiegiem astmy.

Tabela 23. Analiza skuteczności –zaostrzenia – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	MF/IND	FP/SAL		
	QUARTZ	Bailey 2008	Nelson 2000	Ringdal 2003
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zaostrzenia ogółem	20/395 (5)	-	4/222 (2)	34/356 (10)

Punkt końcowy	MF/IND	FP/SAL		
	QUARTZ	Bailey 2008	Nelson 2000	Ringdal 2003
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zaostrzenia umiarkowane lub ciężkie	10/395 (3)	-	-	11/222 (5)

Czynność płuc i kontrola objawów

W badaniu Nelson 2000, w którym populacja wyjściowa charakteryzowała się niższym wyjściowym t-FEV1 zaobserwowano najwyższą zmianę t-FEV1 względem wartości początkowej. Natomiast wyniki uzyskane w badaniu QUARTZ i Ringdal 2003 były zbliżone.

Zmiana porannego i wieczornego PEF była zbliżona w badaniach QUARTZ i Ringdal 2003 i niższa w badaniu Nelson 2000 i Bailey 2008 (wynik jedynie dla wartości porannej).

W przypadku punktu końcowego dotyczącego konieczności stosowania terapii ratunkowych zaobserwowano zbliżony wzrost dni wolnych od takiej terapii po zastosowaniu leczenia w badaniu QUARTZ i Nelson 2000 (w analizie wnioskodawcy wskazano, iż różnica mniejsza niż 5% była uznana za świadczącą o porównywalności terapii).

Tabela 24. Analiza skuteczności – czynność płuc – dane dichotomiczne

Punkt końcowy	MF/IND	FP/SAL		
	QUARTZ	Bailey 2008	Nelson 2000	Ringdal 2003
	LSM (SE)	Średnia (SE)	Średnia (SD)	Średnia (SE)
Czynność płuc				
Zmiana t-FEV1 (względem wartości wyjściowej) (ml)	234,0 (13)	-	340,0 (30)	260,0 (50)
Zmiana porannego PEF względem wartości wyjściowej (l/min)	31,0 (1,98)	17,0 (Bd)*	24,9 (2,1)	36,0 (Bd)
Zmiana wieczornego PEF względem wartości wyjściowej (l/min)	26,8 (1,84)	-	18,9 (1,9)	29,0 (Bd)
Kontrola objawów				
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej względem wartości wyjściowej	22,2 (1,81)	-	26,3 (2,3)	-

*dane odczytane z wykresu

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square means*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), Bd – brak danych

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

MF/IND w średnich i wysokich dawkach vs FP/SAL w wysokich dawkach – PALLADIUM – porównanie bezpośrednie

W 58 tyg. okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka zgonu (w żadnej z grup nie wystąpił zgon), zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem i podejrzewanych o związek z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) między grupami chorych przyjmujących MF/IND w wysokiej i średniej dawce, a grupą stosującą FP/SAL w wysokiej dawce. W przypadku AE prowadzących do zaprzestania terapii nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy MF/IND w wysokiej dawce a FP/SAL w wysokiej dawce, natomiast w przypadku MF/IND w średniej dawce uzyskana różnica była IS na korzyść terapii wnioskowanej (OR=0,27 (0,08; 0,98), przy czym wartość NNT wyniosła 56, przy bardzo szerokim przedziale ufności (NNT=56 (30; 663)).

W niniejszej analizie przedstawiono również poszczególne AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup. Wśród powyższych poszczególnych zdarzeń nie stwierdzono IS różnic pomiędzy analizowanymi terapiami a komparatorem dla: zaostrzeń astmy, zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, bólu głowy i zapalenia oskrzeli. IS różnice na korzyść MF/IND wykazano w odniesieniu do infekcji górnych dróg oddechowych i wirusowych infekcji dróg oddechowych (odpowiednio OR=0,56 (0,32; 0,96) i 0,32 (0,14; 0,77)). Również w tych przypadkach wartość NNT była wysoka i wynosiła odpowiednio 28 i 32, przy szerokich przedziałach ufności (odpowiednio: NNT=28 (15; 338), NNT=32 (19; 117)).

Szczegółową analizę bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 6.1.4 i 6.2.4.

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa – okres obserwacji 58 tyg. – dane dychotomiczne na podstawie badania PALLADIUM (van Zyl-Smith 2020)

Punkt końcowy	Dawka MF	MF/IND	FP/SAL	OR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Zgon	H	0/443 (0)	0/444 (0)	ND	ND	Bd
	M	0/437 (0)		ND	ND	Bd
AE	Ogółem	H	290/444 (65)	0,97 (0,73; 1,27)	-0,01 (-0,07; 0,06)	Bd
		M		292/437 (67)	1,07 (0,81; 1,41)	0,02 (-0,05; 0,08)
	Podejrzewane o związek z leczeniem	H	32/444 (7)	1,17 (0,72; 1,92)	0,01 (-0,02; 0,05)	Bd
		M		28/437 (6)	0,88 (0,52; 1,49)	-0,01 (-0,04; 0,03)
SAE ogółem	H	21/443 (5)	21/444 (5)	1,00 (0,54; 1,86)	0,0001 (-0,03; 0,03)	Bd
	M	20/437 (5)		0,97 (0,52; 1,81)	-0,002 (-0,03; 0,03)	Bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii	H	9/443 (2)	11/444 (2)	0,82 (0,33; 1,99)	-0,004 (-0,02; 0,02)	Bd
	M	3/437 (1)		0,27 (0,08; 0,98)	NNT = 56 (30; 663)	Bd
AE*						
Zaostrzenie astmy	H	113/443 (26)	137/444 (31)	0,77 (0,57; 1,03)	-0,05 (-0,11; 0,01)	Bd
	M	113/437 (26)		0,78 (0,58; 1,05)	-0,05 (-0,11; 0,01)	Bd
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	H	50/443 (11)	47/444 (11)	1,07 (0,70; 1,64)	0,01 (-0,03; 0,05)	Bd
	M	58/437 (13)		1,29 (0,86; 1,95)	0,03 (-0,02; 0,07)	Bd
Ból głowy	H	26/443 (6)	22/444 (5)	1,20 (0,67; 2,14)	0,01 (-0,02; 0,04)	Bd
	M	21/437 (5)		0,97 (0,52; 1,79)	-0,001 (-0,03; 0,03)	Bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	H	22/443 (5)	38/444 (9)	0,56 (0,32; 0,96)	NNT=28 (15; 338)	Bd
	M	27/437 (6)		0,70 (0,42; 1,17)	-0,02 (-0,06; 0,01)	Bd
Zapalenie oskrzeli	H	20/443 (5)	17/444 (4)	1,19 (0,61; 2,30)	0,01 (-0,02; 0,03)	Bd
	M	22/437 (5)		1,33 (0,70; 2,54)	0,01 (-0,02; 0,04)	Bd
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	H	7/443 (2)	21/444 (5)	0,32 (0,14; 0,77)	NNT=32 (19; 117)	Bd
	M	11/437 (3)		0,52 (0,25; 1,09)	-0,02 (-0,05; 0,002)	Bd

*w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zdarzeń występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup
AE – zdarzenia niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, ND – nie dotyczy, Bd – brak danych

MF/IND w niskich dawkach vs FP/SAL w niskich dawkach – zestawienie wyników

Dostępne dowody naukowe pozwoliły jedynie na przedstawienie jakościowego zestawienia wyników badań QUARTZ i badania Ringdal 2003 dla punktu końcowego dotyczącego występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla okresu obserwacji obejmującego 12 tyg.

Ryzyko występowania SAE ogółem u pacjentów stosujących MF/IND i FP/SAL w niskich dawkach wyniosło w badaniach ok. 1%.

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	MF/IND	FP/SAL		
	QUARTZ	Bailey 2008	Nelson 2000	Ringdal 2003
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
SAE ogółem	5/396 (1)	-	-	4/356 (1)

SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane

Ze względu na brak badań porównujących bezpieczeństwo MF/IND w niskich dawkach względem FP/SAL w niskich dawkach, zdecydowano dodatkowo o przedstawieniu danych pochodzących z badania QUARTZ dotyczących bezpieczeństwa raportowanego w okresie obserwacji wynoszącym 19 tyg., w tym informacji w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu MF/IND, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów. Zgon nie wystąpił u żadnego pacjenta stosującego analizowaną terapię. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 128/396 (32%) pacjentów. Zdarzeniem niepożądany, które wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów była astma (20/ 396 (5%)).

Wyniki badania QUARTZ w zakresie bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy w Aneksie C.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w okresie 52 tygodni trwania badania były astma (zaostrenie) (26,9%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (12,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (5,9%) oraz ból głowy (5,8%).

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) produktu Atectura Breezhaler należą: zapalenie błony śluzowej, natomiast do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zakażenie górnych dróg oddechowych, nadwrażliwość, ból głowy, ból jamy ustnej i gardła, dysfonia i ból mięśniowo-szkieletowy.

- Nasilenie choroby

Produktu leczniczego nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy, w tym ostrych epizodów skurczu oskrzeli, w przypadku których konieczne jest stosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela.

- Nadwrażliwość

Zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości po podaniu tego produktu leczniczego.

- Paradoksalny skurcz oskrzeli

Tak jak w przypadku stosowania innych leków wziewnych, podanie tego produktu leczniczego może powodować paradoksalny skurcz oskrzeli, który może stanowić zagrożenie życia. Jeżeli do tego dojdzie, należy natychmiast przerwać leczenie i wdrożyć alternatywną terapię.

- Wpływ beta-mimetyków na układ sercowo-naczyniowy

Podobnie, jak inne produkty lecznicze zawierające agonistów receptorów beta2-adrenergicznych, produkt ten może mieć klinicznie znamienne wpływy na układ sercowo-naczyniowy u niektórych pacjentów, co wyraża się zwiększeniem tętna serca, ciśnienia tętniczego krwi i (lub) innymi objawami.

- Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza podczas przyjmowania dużych dawek przez dłuższy czas. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne niż w przypadku przyjmowania kortykosteroidów doustnych oraz może być różne u różnych pacjentów i w zależności od preparatu zawierającego kortykosteroid.

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) nie odnaleziono danych dotyczących zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym Atectura Breezhaler.

EMA, FDA, URPL

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Atectura Breezhaler.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu wnioskodawca zidentyfikował jedno badanie porównujące bezpośrednio MF/IND z FP/SAL w wysokich dawkach – PALLADIUM. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem stosowanym w średnich i niskich dawkach. W przypadku średnich dawek MF/IND istniała możliwość przeprowadzenia analizy porównawczej względem FP/SAL w wysokich dawkach na podstawie danych z badania PALLADIUM. Wnioskodawca z jednej strony wskazał, iż powyższe

porównanie stanowi ograniczenie analizy, z drugiej jednak strony stwierdził, iż brak różnic w przeprowadzonym porównaniu będzie świadczył, iż terapia MF/IND w średniej dawce jest opcją nie gorszą niż FP/SAL w średniej dawce i ma charakter konserwatywny, a jedynie ocena bezpieczeństwa może być obciążona niepewnością. W przypadku niskich dawek MF/IND wnioskodawca zidentyfikował jedno badanie RCT – QUARTZ dotyczące porównania wnioskowanej technologii z MF w niskiej dawce i 3 badania RCT (Nelson 2000, Bailey 2008, Ringdal 2003) dotyczące skuteczności komparatora. Ze względu na znaczną heterogeniczność badań (różnice w zastosowanych komparatorach, definicji punktów końcowych, okresie obserwacji, charakterystyce wyjściowej pacjentów) nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator, ani porównania pośredniego z dostosowaniem populacji. W związku z powyższym analizę skuteczności i bezpieczeństwa MF/IND w niskiej dawce względem obranego komparatora – FP/SAL w niskiej dawce przeprowadzono w formie zestawienia jakościowego.

W badaniu PALLADIUM nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wysoką dawką MF/IND i odpowiadającą jej dawką FP/SAL w zakresie: zmiany jakości życia mierzonej z zastosowaniem kwestionariusza AQLQ-S, zaostrzeń choroby (IS różnicę odnotowano jedynie dla skrócenia czasu trwania ciężkich zaostrzeń ocenianego testem statystycznym van-Elteren, w przypadku oceny parametru MD nie uzyskano IS różnicy), czynności płuc dla punktu końcowego wartość końcowa t-FVC, kontroli objawów mierzonej z wykorzystaniem kwestionariusza ACQ-7 i ACQ-5, nasilenia objawów (z wyjątkiem zmiany odsetka poranków wolnych od objawów, gdzie uzyskano wyniki IS na korzyść interwencji dla 52 tyg. obserwacji) i ciężkich powikłań astmy.

IS różnice na korzyść MF/IND w wysokiej dawce odnotowano natomiast dla punktów końcowych dotyczących czynności płuc, w tym dla zmiany porannego i wieczornego PEF zarówno dla 26 tyg., jak i 52 tyg. okresu obserwacji, zmiany t-FEV w 52 tyg. obserwacji i wartości końcowej dla zmiany FEV 25-75% w 26 tyg. obserwacji oraz dla jednego punktu końcowego odnoszącego się do stosowania terapii ratunkowej – zwiększenia odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej.

W ramach analizy skuteczności MF/IND w średniej dawce względem FP/SAL w wysokiej dawce przeprowadzonej przez wnioskodawcę na podstawie badania PALLADIUM nie wykazano IS różnic w zakresie większości punktów końcowych poza porannym i wieczornym PEF.

W przypadku niskich dawek MF/IND istniała jedynie możliwość jakościowego zestawienia wyników badania QUARTZ z wynikami badań dotyczących skuteczności komparatora dla ograniczonej liczby punktów końcowych. Odsetki pacjentów, u których występowały zaostrzenia umiarkowane i ciężkie oraz średnie wyniki w zakresie zmiany porannego i wieczornego PEF oraz dni wolnych od terapii ratunkowej były zbliżone. Niemniej zestawienie powyższe charakteryzuje się bardzo ograniczoną wiarygodnością.

W 58 tyg. okresie obserwacji badania PALLADIUM nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ryzyku zgonu (w żadnej z grup nie wystąpił zgon), zdarzeń niepożądanych ogółem i podejrzewanych o związek z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupami chorych przyjmujących MF/IND w wysokiej i średniej dawce, a grupą stosującą FP/SAL w wysokiej dawce.

W zestawieniu jakościowym wyników badań dot. bezpieczeństwa niskich dawek MF/IND i FP/SAL umożliwiło jedynie przedstawienie wyników dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu QUARTZ i Ringdal 2003 – w obu badaniach zdarzenia te wystąpiły u 1% pacjentów. Na tej podstawie nie ma możliwości wnioskowania o zbliżonym profilu bezpieczeństwa omawianych technologii.

Powyższa analiza, cechuje się kilkoma ograniczeniami. Przede wszystkim brak jest badań porównujących MF/IND w średniej i niskiej dawce względem obranego komparatora FP/SAL w odpowiadających dawkach, a zestawienie jakościowe przedstawione dla niskich dawek odznacza się niską wiarygodnością i dostarcza niewielu dowodów. W analizie nie uwzględniono również wszystkich możliwych do zastosowania u pacjentów w Polsce opcji leczenia, w tym refundowanych ze środków publicznych terapii skojarzonych w jednym inhalatorze zawierających substancje czynne: BUD/FORM i BDP/FORM. Wprawdzie zgodnie z ustawą o refundacji wnioskodawca ma obowiązek przedstawienia porównania z co najmniej jedną technologią opcjonalną, które to kryterium zostało spełnione, jednak należy mieć na uwadze mnogość opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów w ramach refundacji, które w praktyce będą częściowo zastępowane przez wnioskowaną technologię. Z analizy wnioskodawcy wynika, iż podjął on próbę przeprowadzenia metaanalizy sieciowej między MF/IND a innymi produktami, jednakże nie przedstawiono jej szczegółów na łamach analizy. Biorąc pod uwagę niską wiarygodność przedstawionego zestawienia wyników dla niskich dawek MF/IND i FP/SAL zasadnym wydaje się uwzględnienie również innych dostępnych alternatyw w analizie.

Należy zauważyć, iż w przypadku analizy dostarczonej do kanadyjskiej agencji CADTH (data publikacji raportu: listopad 2020 r.) wnioskodawca przedstawił analizę wykonalności porównania pośredniego techniką metaanalizy sieciowej (ang. *network meta-analysis*, NMA) pomiędzy MF/IND a innymi terapiami złożonymi dwu- lub trzyskładnikowymi w leczeniu pacjentów z niekontrolowaną astmą. Wnioski płynące ze wstępnej analizy

wskazały, iż z powodu znacznej heterogeniczności badań, przede wszystkim pod względem populacji, czasu trwania badań i różnych definicji zaostreżeń nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy sieciowej.

Dostępne dowody nie pozwalają na wnioskowanie czy stosowanie terapii dwuskładnikowej MF/IND raz dziennie dostarcza korzyści w porównaniu z terapią dwuskładnikową FP/SAL stosowaną 2 razy dziennie pod względem przestrzegania przez pacjentów zaleceń dotyczących leczenia oraz łatwości stosowania inhalatorów. Być może taki schemat dawkowania mógłby być skuteczny dla osób mających problemy z przestrzeganiem zaleceń lekarskich, a tym samym wiązać się z wyższym *compliance* i *adherence*, co powinno mieć odzwierciedlenie w analizie ekonomicznej. W analizie wnioskodawca wspomniano badanie obserwacyjne RWD – Averell 2019, w którym porównano produkt dwuskładnikowy zawierający furoinian flutykazonu (FF) w skojarzeniu z wilanterolem (VI) podawany raz dziennie z podawanymi dwa razy dziennie skojarzeniami ICS/LABA: BUD/FORM i FP/SAL. W badaniu wykazano, iż pacjenci stosujący terapię FF/IV charakteryzowali się lepszym *adherence* i występowało u nich niższe ryzyko przerwania leczenia w porównaniu z BUD/FORM i FP/SAL.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu Atectura Breezhaler w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS) oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków (SABA).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Interwencja oceniana:

- Atectura Breezhaler (indakaterol i mometazonu furoinian), podawany raz na dobę w dawkach:
 - 80/150 µg/dobę (niska dawka),
 - 160/150 µg/dobę (średnia dawka),
 - 320/150 µg/dobę (wysoka dawka).

Komparator:

- terapie złożone z flutykazonu propionianu i salmeterolu (FP/SAL) w ekwiwalentnych dawkach.

Jednakże należy wskazać, że w ramach wariantu podstawowego wnioskodawca przeprowadził porównanie wnioskowanej technologii ze wszystkimi refundowanymi na dzień 21 października 2020 r. produktami dwuskładnikowymi ICS/LABA bez względu na wielkość dawki oraz w podziale na wielkość stosowanych w subpopulacjach dawek.

Perspektywa

- NFZ
- wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Przyjęto roczny horyzont analizy.

Model analizy minimalizacji kosztów

Model minimalizacji kosztów został dostarczony w postaci arkusza MS Excel. Przeprowadzono porównanie Atectura Breezhaler vs terapie ICS/LABA łącznie. W modelu uwzględniono jedynie koszty stosowania analizowanych technologii. Ocenę ekonomiczną dla porównania z niskimi, średnimi i wysokimi dawkami ICS/LABA (z wyodrębnieniem FP/SAL) przeprowadzono odrębnie dla każdej dawki oraz łącznie dla wszystkich dawek.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na charakter zastosowanej techniki analitycznej tj. CMA, w modelu nie uwzględniono żadnych parametrów skuteczności. Przyjęto, że efekty kliniczne uzyskane w trakcie terapii ICS/LABA w niskich, średnich i wysokich dawkach są jednakowe niezależnie od zastosowanych substancji czynnych.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne tj. koszty leków.

Dawkowanie leków

Dawkowanie leków zawierających substancje czynne FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM oraz IND/MF przyjęto na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych W przypadku gdy dawkowanie zostało podane w postaci zakresu, do modelu w wariantcie podstawowym zaimplementowano średnie wartości dobowej dawki, a wartości skrajne testowano w ramach analizy wrażliwości. Dla produktu Atectura przyjęto dawkowanie na poziomie jednej dawki raz dziennie. Dla pozostałych produktów ICS/LABA dawkowanie wahało się do 2 do 4 dawek leku dziennie.

Udziały terapii

Wnioskodawca w celu przeprowadzenia porównania wnioskowanej interwencji z uśrednionymi dawkami ICS/LABA bez wyróżniania poszczególnych dawek (niskiej, średniej i wysokiej), wyznaczył udziały poszczególnych dawek w grupie pacjentów >12 r.ż. na podstawie danych sprzedażowych (za okres sierpień 2019 r. – lipiec 2020 r.). Uzyskane udziały wykorzystano do wyznaczenia średniego kosztu terapii produktami ICS/LABA, jak i średniego kosztu terapii produktem Atectura Breezhaler. Szczegółowe udziały poszczególnych dawek przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Udziały produktów ICS/LABA w podziale na dawkę ICS zastosowane w wariantcie podstawowym i w wariantach analizy wrażliwości

Dawka ICS	Udziały ICS/LABA (NFZ i wspólna)	Udział sprzedaży preparatów FP/SAL (NFZ i wspólna)	Udział w sprzedaży najtańszych preparatów ICS/LABA*	
			NFZ	Wspólna
	Wariant podstawowy	Warianty analizy wrażliwości		
Niska	2%	4%	4%	5%
Średnia	54%	39%	1%	38%
Wysoka	44%	57%	95%	57%
Łącznie	100%	100%	100%	100%

* inne produkty stanowią technologie najtańsze w zależności od przyjętej perspektywy;

Skróty: ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids), LABA – długodziałające beta2-mimetyki (ang. long acting beta agonist) NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Koszty produktów Atectura Breezhaler

Do wyznaczenia limitu finansowania, ceny detalicznej, poziomu odpłatności NFZ i pacjenta dla preparatu Atectura® Breezhaler® przyjęto liczbę 30 DDD w opakowaniu wyznaczoną zgodnie z dawkowaniem leku na podstawie ChPL, a także DDD dla indakaterolu.

W oszacowaniu rocznych kosztów stosowania uwzględniono dawkowanie leku i udziały w rynku. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Koszty komparatora

Koszty refundowanych produktów z grupy ICS/LABA zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych, w oparciu o serwis IkarPro (obwieszczenie z dnia 21 października 2020 r.). Koszt stosowania oszacowano jako średnią cenę za dobową dawkę ważoną liczbą sprzedanych jednostek w okresie od sierpnia 2019 r. do lipca 2020 r. Dane sprzedażowe obejmowały pacjentów ze wszystkich grup wiekowych łącznie, dlatego posłużono się odsetkami grup wiekowych pacjentów pochodzących ze statystyk JGP za lata 2017-2018, w celu wyekstrahowania danych sprzedażowych w populacji docelowej (tj. od 12 r.ż.). Jednakże z uwagi na fakt, że dane NFZ sprawozdawane są w przedziałach grup wiekowych 1-6 lat, 7-17 lat, niezbędnym było wyekstrahowanie pacjentów zgodnych z populacją docelową (12-17 lat). W tym celu wnioskodawca posłużył się danymi z badania Fang 2018, na podstawie którego wyznaczył odsetek pacjentów z astmą w wieku 12-17 lat wśród pacjentów w wieku 6-17 lat, a udział sześciolatków wyznaczono na podstawie danych GUS. Ostatecznie przeprowadzone oszacowania doprowadziły do wyznaczenia odsetków pacjentów w wieku 12-17 lat oraz >18 r.ż., które uwzględniono w danych sprzedażowych. Ponadto w oszacowaniach uwzględniono koszty NFZ związane z refundacją leków pacjentom >75 r.ż. w ramach programu Leki 75+.

Szczegóły ww. oszacowań opisano w AE wnioskodawcy na str.18-19 oraz 42-44.

Dyskontowanie

Z uwagi na przyjęty roczny horyzont analizy, w modelu nie uwzględniono dyskontowania.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie rocznym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Aectura Breezhaler w miejsce obecnie refundowanych produktów ICS/LABA z perspektywy płatnika publicznego, będzie wiązało się ze:

[Redacted text block]

Z perspektywy wspólnej, stosowanie produktu Aectura Breezhaler w miejsce obecnie refundowanych produktów ICS/LABA wiązać się będzie ze:

[Redacted text block]

[Redacted header]				
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził również porównanie wnioskowanego produktu z najtańszym (zgodnie z obwieszczeniem z dnia 21 października 2020 r.) refundowanym produktem ICS/LABA w podziale na dawki ICS niską, średnią i wysoką, a także porównanie z produktami zawierającymi substancje czynne propionian flutykazonu oraz salmeterol (FP/SAL) z uwagi na fakt, iż zgodnie z danymi NFZ są to najczęściej stosowane produkty spośród leków ICS/LABA niezależnie od dawki ICS (szczegóły w rodz. 5.2.3).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca w ramach wariantu podstawowego oszacował cenę zbytu netto produktów Atecura Breezhaler, przy której koszt inkrementalny analizowanego produktu wynosi 0,00 PLN względem wszystkich produktów ICS/LABA łącznie.

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy** o refundacji. Jednocześnie z uwagi na wyniki AKL, wskazujące na zbliżone efekty zdrowotne porównywanych terapii, powyższe podejście jest równoważne z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

Z uwagi na fakt, iż w analizie założono równą skuteczność wszystkich produktów ICS/LABA, produkty o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania to

Szczegóły oszacowań zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Wyniki analizy progowej – wariant podstawowy wnioskodawcy

Parametr	Perspektywa NFZ CZN [PLN]	Pespektywa wspólna CZN [PLN]	Perspektywa NFZ CZN [PLN]	Pespektywa wspólna CZN [PLN]
	Wariant podstawowy		CZN zgodne z art.13 ust. 3	
Niska dawka ICS				
Średnia dawka ICS				
Wysoka dawka ICS				

Parametr \ Perspektywa	Perspektywa NFZ CZN [PLN]	Pespektywa wspólna CZN [PLN]	Perspektywa NFZ CZN [PLN]	Pespektywa wspólna CZN [PLN]
	Wariant podstawowy		CZN zgodne z art.13 ust. 3	
Uśredniona dawka ICS				

Skróty: ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids)

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, testując 6 alternatywnych scenariuszy, których opisy przedstawiono w tabeli poniżej. Wnioskodawca przeprowadził oszacowania zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika.

Tabela 31. Opis przyjętych założeń w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Założenia wariantu podstawowego	Założenia wariantu (a)	Założenie wariantu (b)
(1) Dawkowanie produktów ICS/LABA przyjęto jako średnią zalecaną dzienną dawkę zgodnie z ChPL	(1a) Dawkowanie produktów ICS/LABA przyjęto jako minimalną zalecaną dzienną dawkę zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych wszystkich refundowanych produktów ICS/LABA	(1b) Dawkowanie produktów ICS/LABA przyjęto jako maksymalną zalecaną dzienną dawkę zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych wszystkich refundowanych produktów ICS/LABA
(2) Porównanie kosztów wnioskowanej terapii z produktami ICS/LABA łącznie	(2a) Porównanie kosztów wnioskowanej terapii z kosztem terapii FP/SAL	(2b) Porównanie kosztów wnioskowanej terapii z kosztem terapii najtańszymi produktami ICS/LABA
(3) Udział populacji pacjentów w wieku 12-17 lat wśród pacjentów w wieku 7-17 lat, u których zrealizowano recepty na leki z grupy ICS/LABA (niska dawka – udział 36%, średnia – 60%, wysoka – 57%)	(3a) Udział populacji pacjentów w wieku 12-17 wśród pacjentów w wieku 7-17, u których zrealizowano recepty na leki z grupy ICS/LABA wynosi 100% niezależnie od dawki ICS	(3b) Udział populacji pacjentów w wieku 12-17 lat wśród pacjentów w wieku 7-17 lat, u których zrealizowano recepty na leki z grupy ICS/LABA wynosi 0% niezależnie od dawki ICS

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids), LABA – długodziałające beta2-mimetyki (ang. long acting beta agonist)

[Redacted text block]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* Wyniki kosztów inkrementalnych wariantów 1a, 1b, 2a oraz 2b oparto o wyniki oszacowane w modelu elektronicznym wnioskodawcy, z uwagi na fakt, że w pliku Word przekazany Agencji opis poszczególnych wariantów nie odpowiada ich wynikom z modelu: wyniki w tabeli na str. 24-26 dla wariantu 1a (u wnioskodawcy F-1) zostały zamienione z wynikami dla wariantu 2a (u wnioskodawcy K-1), a wyniki wariantu 1b (u wnioskodawcy F-2) z wynikami wariantu 2b (K-2). W powyższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań wariantów zgodnie z ich opisem.
 Skróty: ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids), inkr. - inkrementalny

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wnioskodawca jako główny komparator przyjął terapię z zastosowaniem leków zawierających FP/SAL, z uwagi na ich największy udział w rynku względem pozostałych ICS/LABA, natomiast w wariantach podstawowym analizie dokonał porównania kosztów wnioskowanej interwencji z kosztami wszystkich produktów ICS/LABA łącznie oraz w podziale na dawki ICS. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził dodatkowe porównanie kosztów wnioskowanej interwencji z kosztem stosowania produktów zawierających FP/SAL łącznie oraz w podziale na dawki ICS oraz z najtańszymi produktami ICS/LABA. Nie przeprowadzono natomiast odrębnych oszacowań uwzględniających inne skojarzenia ICS/LABA tj.: BUD/FORM oraz BDP/FORM. Zdaniem analityków Agencji odrębne porównanie z powyższymi skojarzeniami również mogłoby zostać uwzględnione w analizie ekonomicznej jako dodatkowe oszacowania analizy wrażliwości. Co więcej w analizie ekonomicznej występuje niespójność w zakresie wyboru komparatora a przedstawionymi w ramach analizy podstawowej oszacowaniami.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Wnioskodawca przyjął założenie o równej skuteczności wszystkich produktów z grupy ICS/LABA na podstawie przeglądu systematycznego CADTH – Bond 2009, wytycznych praktyk klinicznych a także badań pierwotnych. Należy podkreślić, iż analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona jedynie dla porównania z FP/SAL. Wnioskodawca nie dostarczył dowodów w postaci przeglądów systematycznych wskazujących na taką samą skuteczność różnych skojarzeń ICS/LABA. Dodatkowo nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MF/IND z innymi skojarzeniami leków z grupy ICS/LABA w niskiej dawce, ani badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego w tym zakresie, potwierdzających ich równą skuteczność.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy. Podejście to należy uznać za słuszne z uwagi na przyjęty brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy wnioskowanym produktem, a porównywanymi lekami.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	n.d.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Z uwagi na krótki tj. roczny horyzont analizy wnioskodawca nie przeprowadził dyskontowania, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 30 analizy ekonomicznej):

- *Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Tym samym ograniczenia analizy klinicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.*
- *W analizie ekonomicznej porównano terapię preparatem Atectura® Breezhaler® w niskich, średnich i wysokich dawkach z ICS/LABA, a zatem z komparatorami obejmującymi szerszą grupę leków niż FP/SAL w ekwiwalentnych dawkach, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej. Wytyczne praktyki klinicznej wszystkie preparaty z grupy ICS/LABA traktują równorzędnie i nie wskazują leku preferowanego z tej grupy. Przyjęto, że efekty kliniczne uzyskane w trakcie terapii ICS/LABA w niskich, średnich i wysokich dawkach są jednakowe niezależnie od zastosowanych substancji czynnych. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z FP/SAL w ekwiwalentnych dawkach przedstawiono w analizie wrażliwości.*

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej nie przedstawił dowodów potwierdzających porównywalną skuteczność produktów ICS/LABA. Co więcej w analizach wnioskodawcy występują niespójności w zakresie wyboru komparatora. Wnioskodawca wskazuje w analizach, że jako komparator przyjmuje produkty zawierające FP/SAL. W analizie klinicznej przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego leku jedynie z lekami zawierającymi FP/SAL, podczas gdy w analizie ekonomicznej porównanie kosztów wnioskowanego leku z produktami zawierającymi FP/SAL przedstawiono w ramach analizy wrażliwości, a w ramach analizy podstawowej przedstawiono porównanie kosztowe wnioskowanego leku ze wszystkimi produktami ICS/LABA łącznie. Zdaniem analityków Agencji należałoby przyjąć komparator spójny we wszystkich analizach, którego oszacowania kosztowe należałoby uwzględnić jako analizę podstawową.

- *Dawkowanie ICS/LABA określono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). W przypadku części preparatów ChPL nie określały jednoznacznie zalecanych dawek, wskazując przedział dopuszczalnych wielkości. W analizie uwzględniono średnie wartości, a wartości skrajne zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Zgodnie z Wytycznymi HTA z 2016 r. analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne. Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące skuteczności produktów ICS/LABA w niskiej dawce tj. brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami oraz brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator, wybór techniki analitycznej jako CMA dla porównania produktu Atectura Breezhaler w niskiej dawce z obecnie refundowanymi produktami ICS/LABA należy uznać za nieprawidłowy. Tym samym jako podstawową technikę analityczną dla niskich dawek należałoby uznać analizę kosztów-konsekwencji.

•



5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 30 analizy ekonomicznej):

- Koszty preparatów ICS/LABA wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych jako średnia cena za dzienną dawkę ważona liczbą sprzedanych jednostek (dziennych dawek leku) w okresie od sierpnia 2019 r. do lipca 2020 r. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie dane sprzedażowe dla pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Ze względu na brak danych dotyczących udziału populacji docelowej w sprzedaży analizowanych preparatów w tym okresie dokonano oszacowania tej wartości na podstawie danych NFZ dla lat 2017-2018.
- Udział grupy wiekowej 12-17 lat wśród pacjentów w wieku 7-17 lat z podziałem na stosowane dawki ICS wyznaczono na podstawie danych zagranicznych zaprezentowanych w pracy Fang 2018 oraz udziału 6-latków w grupie wiekowej 7-17 lat w populacji Polski zaczerpniętych z danych GUS. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca w analizie ekonomicznej dane sprzedażowe leków z grupy ICS/LABA dotyczące pacjentów >18 r.ż. skorygował o odsetek pacjentów z astmą (66%), argumentując, że 34% pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA to pacjenci z POChP. Jednocześnie wnioskodawca wskazał również, że POChP występuje niemal wyłącznie w grupie pacjentów po 40 r.ż. Mając na względzie powyższe, zdaniem analityków odsetek pacjentów z astmą (66%) powinien zostać uwzględniony jedynie w populacji pacjentów >40 r.ż., a nie u wszystkich pacjentów >18 r.ż.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości skrajnych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu różnych wartości parametrów wejściowych.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził systematyczne wyszukanie innych analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych, tym samym nie było możliwości przeprowadzenia walidacji konwergencji.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej z uwagi na uproszczony charakter analizy, w której wyznaczono wyłącznie koszty stosowania produktu Aectura Breezhaler oraz refundowanych terapii ICS/LABA.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

- Wejście w życie Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021 r.

Wejście w życie Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021 r. wprowadziło dwie zmiany w stosunku do sytuacji rozpatrywanej w analizach wnioskodawcy.

[Redacted text block]

- Poziom odpłatności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skróty: ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*), LABA – długodziałające beta2-mimetyki (ang. *long acting beta agonist*)

Tabela 36. Wyniki analizy progowej – oszacowania względem wszystkich ICS/LABA łącznie i refundowanych najtańszych w danych grupach limitowych produktów ICS/LABA w podziale na wielkość dawki ICS

Parametr \ Wariant	CZN wariant podstawowy [PLN]	CZN zgodna z art. 13 ust. 3 [PLN]
Niska dawka ICS		
Średnia dawka ICS		
Wysoka dawka ICS		
Uśredniona dawka ICS		

Skróty: ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*), LABA – długodziałające beta2-mimetyki (ang. *long acting beta agonist*)

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Ateectura Breezhaler stosowanego w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS) oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków (SABA).

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów, w której w ramach wariantu podstawowego porównał koszt stosowania leku Ateectura Breezhaler z kosztem stosowania wszystkich produktów ICS/LABA łącznie w podziale na dawkę ICS. W analizie wrażliwości porównano dodatkowo koszt stosowania wnioskowanego leku z kosztem stosowania najtańszych ICS/LABA oraz z kosztem stosowania produktów FP/SAL.

Analiza minimalizacji kosztów w wariantcie podstawowym wykazała, że podjęcie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu Ateectura Breezhaler będzie skutkowało z perspektywy wspólnej odpowiednio dla dawki niskiej, średniej, wysokiej i uśrednionej. Z perspektywy płatnika pozytywna decyzja o finansowaniu leku skutkować będzie

Wyniki analizy progowej w wariantcie podstawowym wskazują, że oszacowane CZN, przy których koszt inkrementalny analizowanego produktu wynosi 0,00 PLN

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a oszacowane ceny zbytu netto wynikające z art. 13 ust. 3 są [redacted] od wnioskowanej.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest fakt, że brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami w niskiej dawce, a dostępne badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego, co uniemożliwia ocenę względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu. Z tego względu wybór techniki analitycznej jako CMA dla porównania produktu Aectura Breezhaler z obecnie refundowanymi produktami ICS/LABA należy uznać za dyskusyjny, a jako podstawową technikę analityczną dla niskich dawek należałoby uznać analizę kosztów-konsekwencji.

Co więcej zdaniem analityków Agencji występuje brak spójności pomiędzy wyborem komparatora przez wnioskodawcę, a przeprowadzonymi w ramach analizy podstawowej oszacowaniami. Wnioskodawca wskazuje, że komparatorem dla wnioskowanego leku są leki zawierające substancje czynne FP/SAL, podczas gdy w porównaniu kosztów w analizie podstawowej koszt stosowania leku Aectura Breezhaler porównano z kosztem stosowania wszystkich leków ICS/LABA łącznie i w podziale na dawki ICS, a zestawienie kosztów stosowania FP/SAL z kosztem stosowanie leku Aectura Breezhaler przedstawiono w ramach wariantu analizy wrażliwości. Zdaniem Agencji należy zachować spójność we wskazanym wyborze komparatora i analizie przeprowadzonej w ramach wariantu podstawowego. Ponadto spójność wyboru komparatora powinna być zachowana pomiędzy wszystkimi analizami.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie nakładów ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów w związku z finansowaniem produktu leczniczego Atectura Breezhaler 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). W ramach perspektywy płatnika publicznego uwzględniono wydatki ponoszone przez NFZ związane z refundacją leków oraz wydatki Ministerstwa Zdrowia (MZ) związane z finansowaniem leków w ramach programu Leki 75+.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (1 stycznia 2022 – 31 grudnia 2023 roku).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji produktu leczniczego Atectura Breezhaler w populacji docelowej analizy. Przyjęto 100% rozpowszechnienie obecnie refundowanych produktów ICS/LABA. Prognozowaną wielkość sprzedaży obecnie finansowanych produktów z tej grupy w populacji docelowej na lata 2022-2023 dokonano na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres od kwietnia 2007 roku do lipca 2020 roku, opinii ekspertów oraz danych literaturowych.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono wprowadzenie refundacji trzech prezentacji produktu leczniczego Atectura Breezhaler w ramach [REDAKTURA]. W scenariuszu tym leki będą dostępne w aptece na receptę i wydawane świadczeniobiorcy [REDAKTURA]. Założono, że wnioskowana technologia przejmie część udziałów obecnie refundowanych preparatów ICS/LABA w sposób proporcjonalny do przyjętych w scenariuszu istniejącym.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Wnioskodawca założył zmienność następujących parametrów: parametru populacyjnego, parametru rozpowszechnienia i parametru kosztowego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje pacjentów dorosłych i młodzież w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą ICS oraz SABA.

Oszacowanie liczebności populacji wnioskodawca przeprowadził w następujących krokach:

- wyznaczono liczbę pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA,
- oszacowano liczbę pacjentów ≥ 12 lat realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA:
 - wyznaczono udział grupy wiekowej 7-17 lat i powyżej 18 lat,
 - wyznaczono udział grupy wiekowej 12-17 lat wśród pacjentów w wieku 7-17 lat,
- określono liczbę pacjentów z astmą wśród pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA.

Pacjenci realizujący recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA

W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane NFZ dot. liczby pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA w latach 2014-2019 opublikowane w raporcie NFZ „NFZ o zdrowiu Astma”.

Tabela 37 Liczba pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA – dane z raportu NFZ (AWB wnioskodawcy)

Parametr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA	558 900	591 200	628 700	679 700	736 900	783 100

Pacjenci ≥ 12 lat realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA

Wnioskodawca wyznaczył udział grupy wiekowej pacjentów ≥ 12 lat wśród pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA z podziałem na dawki ICS. W tym celu wykorzystano dane sprzedażowe NFZ wyrażone w liczbach zrefundowanych dziennych dawek leków ICS/LABA zaczerpniętych ze statystyk JGP, które obejmują dane za lata 2017-2018 i umożliwiają wygenerowanie zestawień sprzedażowych z podziałem na grupy wiekowe pacjentów: <1 roku, 1-6 lat, 7-17 lat, 18-40 lat, 41-60 lat, 61-80 lat oraz >80 lat.

- Liczba pacjentów w wieku 7-17 lat i powyżej 18 lat

Ze względu na sposób raportowania danych w statystykach JGP następnym krokiem obliczeniowym było wyodrębnienie danych dla poszczególnych grup pacjentów w wieku 12-17 lat i powyżej 18 lat.

Na wstępie oszacowano udziały dla każdego opakowania leku. Udziały grup wiekowych 7-17 lat i ≥ 18 lat w sprzedaży poszczególnych preparatów ICS/LABA wyznaczono na podstawie łącznej liczby dziennych dawek preparatów zrefundowanych w latach 2017-2018 w wyróżnionych grupach wiekowych.

Roczną liczbę dawek dziennych ICS/LABA z podziałem na grupy wiekowe oraz z podziałem na dawki (niska, średnia i wysoka) oszacowano, odnosząc udziały poszczególnych grup wiekowych do danych sprzedażowych dla poszczególnych preparatów ICS/LABA dla okresu od kwietnia 2007 roku do marca 2020 roku (wartości skumulowano do lat).

Z otrzymanych przez wnioskodawcę danych wynika, że udział sprzedaży preparatów ICS/LABA u dorosłych wynosi 94%, natomiast u pacjentów w wieku 7-17 lat 5%.

Do danych o liczbie pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA w kolejnych latach 2014-2019 zastosowano powyższe udziały, uzyskując oszacowanie liczby tych pacjentów z podziałem na grupy wiekowe 7-17 lat i ≥ 18 lat oraz stosowane dawki ICS.

- Odsetek pacjentów w wieku 12-17 lat wśród pacjentów w wieku 7-17 lat

Do wyznaczenia odsetka pacjentów w wieku od 12 do 17 lat wśród pacjentów w wieku 7-17 lat, wnioskodawca wykorzystał dane pochodzące z publikacji Fang 2018, dotyczącej skuteczności leczenia astmy u pacjentów w USA w latach 2011-2015. W publikacji tej podano liczbę pacjentów z astmą w wieku 6-11 lat i 12-17 lat z podziałem na stopnie zaawansowania choroby wg klasyfikacji GINA 2-5. Na potrzeby oszacowań wykorzystano dane raportowane w publikacji dla stopni GINA 3-5, które odpowiadają chorym leczonym ICS/LABA odpowiednio w dawce niskiej, średniej i wysokiej.

Udziały grupy wiekowej 12-17 lat wśród pacjentów w wieku 7-17 lat realizujących recepty na leki z grupy ICS/LABA określone na podstawie danych z badania Fang 2018 z uwzględnieniem stosowanej dawki ICS (niska, średnia, wysoka) oraz udziału 6-latków w grupie wiekowej 7-17 lat w populacji Polski zaczerpniętych z danych GUS wnioskodawca oszacował kolejno na: 36%, 60% i 57%.

Liczba pacjentów z astmą realizujących recepty na leki z grupy ICS/LABA

Ze względu na fakt, iż leki z grupy ICS/LABA refundowane są jednocześnie w astmie i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), w celu wyodrębnienia odsetka pacjentów z astmą, zestawiono liczbę pacjentów z POChP w Polsce w 2018 roku określoną na podstawie Map Potrzeb Zdrowotnych z odsetkiem pacjentów leczonych ICS/LABA wśród pacjentów z POChP (przyjęto, iż POChP dotyczy jedynie populacji osób po 40. r.ż.) określonym na podstawie badania Jahnz-Różyk 2015. Powyższe dane odniesiono do liczby pacjentów leczonych ICS/LABA w 2018 r. na podstawie Raportu NFZ. W ten sposób oszacowano, iż odsetek pacjentów z astmą wśród pacjentów leczonych ICS/LABA wynosił 66%, natomiast odsetek dzieci w wieku 12–17 lat stosujących ICS/LABA z powodu astmy wynosi 100%.

Udziały w rynku

Zgodnie z założeniami „scenariusza nowego”, Aectura Breezhaler zastępować będzie obecnie refundowane preparaty ICS/LABA w sposób proporcjonalny do ich udziałów przyjętych w scenariuszu istniejącym analizy. W scenariuszu istniejącym w populacji docelowej analizy przyjęto 100% rozpowszechnienie obecnie refundowanych preparatów dwuskładnikowych ICS/LABA. Udziały tych preparatów ustalono na podstawie oszacowania wielkości refundacji preparatów dwuskładnikowych ICS/LABA w populacji docelowej w okresie sierpień 2019 r. – lipiec 2020 r. W scenariuszu nowym udziały w rynku wnioskowanej technologii w populacji docelowej oszacowano w oparciu o opinie ekspertów, [REDACTED]

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty:

- koszt produktu leczniczego Aectura Breezhaler,
- koszt preparatów dwuskładnikowych ICS/LABA.

W analizie podstawowej uwzględniono średnie wielkości dawek określone w ChPL rozważanych produktów leczniczych.

Szczegółowe koszty technologii wnioskowanej oraz dane kosztowe dotyczące pozostałych technologii zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania.

Grupa limitowa

[REDACTED]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy liczebność populacji rozpoczynającej leczenie lekiem Aectura Breezhaler w wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wyniesie [REDACTED]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	█	█
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	█	█
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	█	█



Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

█	█		█	
	█	█	█	█
█				
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█				
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Oszacowania liczebności populacji, w której produkt Atectura Breezhaler będzie stosowany zostały oparte na danych sprzedażowych i danych literaturowych, a proces ich przeprowadzenia był złożony.</p> <p>Do oszacowania rozpowszechnienia produktu Atectura Breezhaler w scenariuszu nowym uwzględniono [REDAKTOWANE]</p> <p>Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie i poddali analizie dane NFZ. Według ekspertów ankietowanych na potrzeby niniejszej AWA populacja docelowa może znajdować się w zakresie 58 500 – 1 650 000 osób. Również dane NFZ ze względu na duży stopień ogólności nie umożliwiają wyekstrahowania z liczby pacjentów stosujących ICS/LABA populacji, która kwalifikowałaby się do terapii wnioskowanym lekiem.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe oraz brak szczegółowych danych epidemiologicznych analitycy Agencji nie mają możliwości weryfikacji danych dotyczących populacji docelowej.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>W scenariuszu podstawowym wnioskodawca przyjął, że produkt Atectura Breezhaler będzie stopniowo przejmował rynek obecnie refundowanych preparatów ICS/LABA w sposób proporcjonalny do ich udziałów, a udziały wnioskowanej technologii oparto jedynie na opiniach ekspertów. Zdaniem analityków Agencji powyższe założenie obarczone jest dużą niepewnością.</p> <p>Zasadnym, zdaniem analityków Agencji, byłoby przetestowanie również alternatywnych założeń uwzględniających przejęcia rynku, jakie obserwowano w przypadku innych leków z grupy ICS/LABA wchodzących do refundacji w ostatnich latach.</p> <p>Ponadto, wnioskodawca nie uwzględnił w analizie przejścia przez Atectura Breezhaler rynku od innych nierefundowanych produktów dwuskładnikowych stosowanych w analizowanej populacji. Według otrzymanej przez AOTMiT opinii eksperta prof. Ewy Czarnobilskiej produkt Atectura Breezhaler może zastępować również technologie nierefundowane min.: Relvar Ellipta (furoinian flutykazonu/wilanterol). W odpowiedzi na uwagi Agencji dot. nieuwzględnienia produktów nierefundowanych, wnioskodawca zaznaczył, iż (...)Proponowany zakres refundacji preparatu Atectura 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 Atectura Breezhaler.(...) Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Zamawiającego sprzedaż preparatu Atectura Breezhaler i Relvar Ellipta jest jednak znikoma (3</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<i>opakowania preparatu Atectura 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.</i>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator wnioskodawca przyjął produkty zawierające skojarzenie FP/SA, niemniej w analizie ekonomicznej oszacowania wariantu podstawowego przeprowadzono dla całej grupy ICS/LABA i w podziale na wielkość dawek ICS. W wariantcie podstawowym analizie wpływu na budżet wnioskodawca porównał koszty wnioskowanej interwencji z refundowanymi produktami ICS/LABA łącznie z podziałem na dawki ICS.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek nie jest obecnie refundowany. Na czas złożenia wniosku lek Atectura Breezhaler był dostępny w obrocie na terenie Polski. W odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje, iż nie odnotowano sprzedaży detalicznej leku Atectura Breezhaler. Niemniej jednak, wnioskodawca w ramach tego samego pisma wskazuje, iż (...) <i>sprzedaż preparatu Atectura Breezhaler i Relvar Ellipta jest jednak znikoma (3 opakowania preparatu Atectura Breezhaler od momentu rejestracji do dnia przedłożenia niniejszego pisma (...)).</i> Prognozy przyszłej sprzedaży Atectura Breezhaler oparto jedynie na opiniach ekspertów, a dane NFZ sprawozdawane są zbyt ogólnie, aby mogły pozwolić na ocenę zgodności założeń.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK/?	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością, w tym liczebności populacji, rozpowszechnienia wnioskowanej technologii i kosztów stosowania innych refundowanych preparatów ICS/LABA.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- *Oszacowanie średniego kosztu dziennej dawki ICS/LABA zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.*
- *Oszacowanie wielkości populacji docelowej wykonano przy założeniu, że obecnie wszyscy pacjenci z populacji docelowej leczeni są preparatami dwuskładnikowymi ICS/LABA. Tym samym pominięto pacjentów z populacji docelowej, którzy w obecnych warunkach refundacyjnych stosują terapię dwulekową ICS+LABA, a w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Atectura Breezhaler rozpoczęliby terapię tym lekiem.*

- Oszacowanie wielkości populacji docelowej analizy opracowano na podstawie danych zaczerpniętych z raportu NFZ „NFZ o zdrowiu. Astma”, danych sprzedażowych raportowanych przez NFZ dla preparatów ICS/LABA, danych literaturowych (w tym zagranicznych) oraz opinii ekspertów. Kompilacja danych pochodzących z różnych źródeł, w różnych jednostkach (liczba pacjentów i liczba zrefundowanych dziennych dawek leków), a także konieczność przyjęcia w ramach opracowanego oszacowania założeń i uproszczeń prowadzą do wzrostu niepewności uzyskanych wyników. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie. Jednocześnie uzyskane wyniki w tym zakresie pozostają bez istotnego wpływu na oszacowane w analizie wydatki płatnika publicznego i pacjentów, ponieważ oszacowane one zostały na podstawie danych sprzedażowych.
- Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym przeprowadzono w oparciu o dane sprzedażowe dla preparatów ICS/LABA w okresie od kwietnia 2007 roku do lipca 2020 roku. Ze względu na brak danych dotyczących udziału populacji docelowej w sprzedaży analizowanych preparatów w tym okresie dokonano oszacowania tej wartości na podstawie danych NFZ dla lat 2017-2018, danych literaturowych oraz opinii ekspertów.
- Rozpowszechnienie preparatu Atectura Breezhaler w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

Dodatkowe ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Ograniczenia AWB są spójne z ograniczeniami AE.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości zakładającą zmienność poniższych parametrów:

- parametr populacyjny:
 - wariant A: rozkład wieku w grupie pacjentów w wieku 7-17 lat realizujących recepty na refundowane preparaty ICS/LABA,
- rozpowszechnienie:
 - wariant B: stopień zastępowania obecnie refundowanych preparatów dwuskładnikowych ICS/LABA przez preparat Atectura Breezhaler
- parametry kosztowe:
 - wariant C: koszt terapii ICS/LABA

Opis parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 2.5, 2.7, 2.8.2. AWB wnioskodawcy.

Szczegółowe parametry analizowane w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41 Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości – AWB wnioskodawcy

Parametr	Wariant	Wartość parametru		Źródło
Udział grupy wiekowej 12–17 lat wśród pacjentów w wieku 7–17 lat, którzy zrealizowali recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA	A0	Niska / średnia / wysoka dawka: 36% / 60% / 57%		Arbitralne założenia wnioskodawcy
	A1	Wszystkie dawki: 100%		
	A2	Wszystkie dawki: 0%		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]		
Roczny koszt terapii preparatami ICS/LABA	Wielkość dawki	Koszt w zależności od wieku 12-17 lat/ >18 lat		
		NFZ (PLN)	NFZ + pacjent (PLN)	

Parametr	Wariant	Wartość parametru			Źródło
	C0	Niska	842,93 / 848,68	1039,45 / 958,66	Wariant podstawowy
		Średnia	957,21 / 971,92	1162,90 / 1119,63	
		Wysoka	1230,84 / 1269,60	1468,81 / 1433,10	
	C1	Niska	742,84 / 796,50	916,02 / 899,72	Uwzględnienie minimalnych wielkości dawek na podstawie ChPL leków
		Średnia	728,06 / 718,12	884,51 / 827,26	
		Wysoka	1217,01 / 1244,54	1 452,31 / 1404,82	
	C2	Niska	903,82 / 877,42	1114,54 / 991,12	Uwzględnienie maksymalnych wielkości dawek na podstawie ChPL
		Średnia	1135,98 / 1180,52	1380,08 / 1359,93	
		Wysoka	1237,88 / 1282,5	1477,20 / 1447,68	
	C3	Niska	842,95 / 848,71	1039,64 / 958,80	Uwzględnienie danych sprzedażowych z okresu styczeń-sierpień 2020 r.
		Średnia	957,08 / 971,87	1162,47 / 2229,65	
		Wysoka	1231,01 / 1269,84	1468,33 / 1433,57	

Szczegółowy opis oraz wyniki uzyskane w ramach testowanych scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej: analiza wrażliwości wnioskodawcy

[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Poziom odpłatności

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

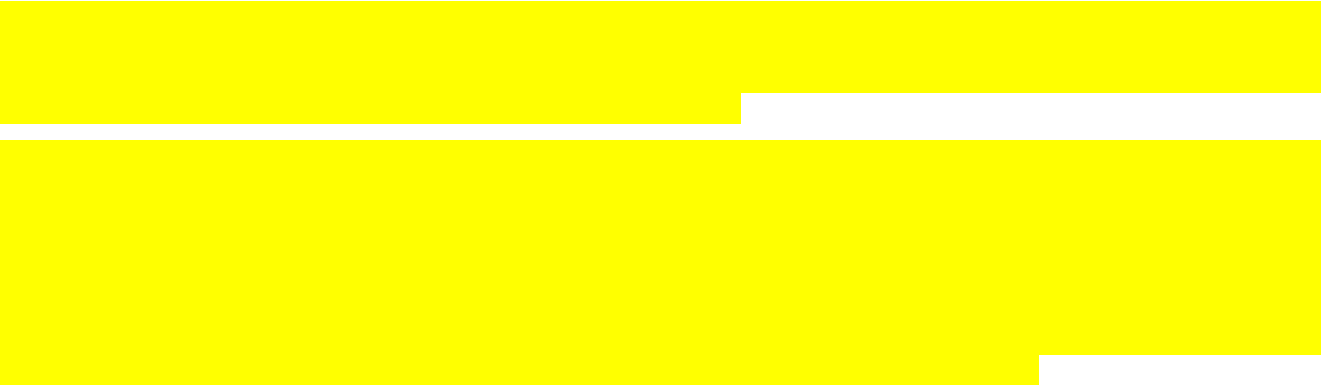
[REDACTED]

[REDACTED]

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

6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na wydatki ponoszone przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Atectura Breezhaler (indakaterol i mometazon furoinianu) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie 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.



Należy podkreślić niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane wykorzystane przez wnioskodawcę. Przede wszystkim podkreśla się wątpliwości związane z oszacowaniami populacji docelowej opartych m.in. na danych sprzedażowych i zagranicznych publikacjach oraz z uwzględnieniem przejścia rynku przez lek Aectura Breezhaler opartym na opiniach eksperckich. Ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących liczby chorych z analizowanym wskazaniem, niemożliwa jest weryfikacja oszacowań wnioskodawcy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Atectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.02.2021 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Atectura*, *Atectura Breezhaler*, *indacaterol*, *mometasone furoate*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Atectura Breezhaler w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótkodziałających beta2-mimetyków: 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2018, ZIN 2020) i 1 pozytywna warunkowa (CADTH 2021).

W wytycznych HAS 2018 jako uzasadnienie pozytywnej decyzji wskazano m.in., iż produkt Atectura Breezhaler nie wpływa na poprawę rzeczywistych korzyści ze stosowania w porównaniu z innymi skojarzeniami ICS i długodziałających beta2-agonistów (LABA) w podtrzymującej terapii astmy.

W wytycznych ZIN 2020 zwrócono uwagę na fakt, iż składowe leku Atectura Breezhaler podlegają już refundacji.

W warunkowo pozytywnej rekomendacji CADTH 2021 w uzasadnieniu wskazuje się na brak dowodów na to, iż połączenie indakaterolu z furoinianem mometazonu jest skuteczniejsze niż inne połączenia ICS / LABA. Z tego względu koszt leczenia poszczególnymi prezentacjami Atectura Breezhaler nie powinien przekraczać kosztu najtańszych z obecnie refundowanych inhalatorów zawierających równoważne dawki ICS / LABA.

Dodatkowo na stronie PBAC odnaleziono listę leków, które uzyskały pozytywną rekomendację w lipcu 2020 r. Wśród nich znajduje się produkt Atectura Breezhaler. PBAC zarekomendował umieszczenie produktu na liście leków refundowanych na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z najtańszym produktem złożonym w odpowiadających dawkach.

Tabela 44 Rekomendacje refundacyjne dla produktu Atectura Breezhaler w leczeniu astmy

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2018 Francja	Podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Atectura Breezhaler w leczeniu podtrzymującym astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótkodziałających beta2-mimetyków.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65%</p> <p>Powodem wydania pozytywnej rekomendacji jest znacząca korzyść ze stosowania leku Atectura Breezhaler.</p> <p>Wobec:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wykazania wyższości skojarzenia indakaterol / furoinian mometazonu w niskich (150/80 µg), średnich (150/160 µg) i wysokich (150/320 µg) dawkach w porównaniu z monoterapią furoinianem

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	krótkodziałających beta2-mimetyków	<p>mometazonu w zakresie wpływu na: czynność płuc (oceniana na podstawie resztkowej FEV1 po 12 i 26 tygodniach/ w zależności od badań);</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak nowych zidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych w porównaniu ze znanymi działaniami niepożądanymi składowych produktu, ale biorąc pod uwagę: - brak wykazania klinicznie istotnej różnicy w kontroli astmy (oceniana za pomocą ACQ-7 po 12. i 26 tyg.); - brak twardej dowodów dotyczących skuteczności w zaostrzeniach i jakości życia, ze względu na fakt, iż stanowiły one drugorzędowe punkty końcowe; - restrykcyjne ramy badania (dodanie LABA do leczenia samym ICS, ocena funkcjonalnego punktu końcowego po 26. tyg.) <p>Komitet Przejrzystości uznał, że produkt Atectura Breezhaler nie wpływa na poprawę rzeczywistych korzyści ze stosowania w porównaniu z innymi skojarzeniami ICS i długodziałających beta2-agonistów (LABA) w podtrzymującej terapii astmy.</p>
ZIN 2020 Holandia		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Komitet oceniający zarekomendował refundację produktu Atectura Breezhaler w ramach pakietu podstawowego.</p> <p>W 2011 r. Rada Ubezpieczeń Zdrowotnych (CVZ) zaaprobowala refundację i wpisanie substancji czynnych wchodzących w skład Atectura Breezhaler (indakaterolu i furoinianu mometazonu) do GVS (system refundacji leków).</p> <p>Proponowana cena Atectura Breezhaler jako terapii skojarzonej jest niższa od ceny poszczególnych substancji czynnych łącznie.</p>
CADTH 2021 Kanada		<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>Komitet Ekspertów CADTH rekomenduje refundację indakaterolu / mometazonu furoinianu w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z astmą, tylko jeśli spełnione są następujące warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jest refundowany na podobnych zasadach jak inne inhalatory zawierające skojarzenie kortykosteroidów wziewnych (ICS) i długo działających beta-mimetyków (LABA) o ustalonej dawce, wskazane w leczeniu astmy. 2. Koszt leczenia indakaterolem / furoinianem mometazonu nie powinien przekraczać kosztu równoważnej dawki najtańszego z obecnie refundowanych inhalatorów ICS / LABA. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Indakaterol / furoinian mometazonu, w porównaniu z monoterapią furoinianem mometazonu, wykazał wpływ na poprawę kontroli astmy (mierzonej zmianą wyniku w kwestionariuszu kontroli astmy [ACQ-7]) i czynności płuc (mierzonej zmianą natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV1]) w 26. tyg. RCT PALLADIUM (N = 2216) oraz w 12. tyg. RCT QUARTZ (N = 802). 2. Nie istnieją dowody na to, iż skojarzenie indakaterolu z furoinianem mometazonu ma kliniczną przewagę nad innymi skojarzeniami ICS / LABA. W związku z tym cena każdej postaci indakaterolu / furoinianu mometazonu o małej, średniej i dużej dawce nie powinna być wyższa niż najtańsza alternatywa ICS / LABA o niskiej, średniej i wysokiej dawce.

Skróty: CADH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS – Haute Autorité de Santé; ZIN – Zorginstituut Nederland, National Health Care Institute



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 13 stycznia 2021 r., znak PLR.4500.1371.2020, PLR.4500.1372.2020, PLR.4500.1373.2020, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Wnioskowana kategoria dostępności to lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Proponowana cena zbytu netto dla leku wynosi

Produkt leczniczy Aectura Breezhaler nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Problem zdrowotny

Astmę definiuje się jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie skutkuje nadreaktywnością oskrzeli, prowadzącą do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, które występują głównie w nocy i nad ranem.

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Częściej na ciężką astmę chorują kobiety, osoby, u których stwierdzono nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy i substancje pochodne). Uważa się, że większość chorych na ciężką astmę to alergicy (w badaniu ENFUMOSA ok. 65%). W Polsce chorobowość kształtuje się na poziomie 5,4%. Około 1 500 osób rocznie umiera w Polsce z powodu astmy.

Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli jej początek przypada na wiek dorosły, to częściej jest niealergiczną i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej technologii obrał produkty lecznicze zawierające FP/SAL, wskazując, iż stanowią one reprezentanta leków z grupy ICS/LABA, z uwagi na największy udział w rynku leków FP/SAL na podstawie danych NFZ oraz wskazaną w wytycznych równorzędność pod względem skuteczności i bezpieczeństwa preparatów ICS/LABA.

Jednocześnie należy zaznaczyć, iż wnioskodawca przeprowadził porównania względem wszystkich refundowanych produktów dwuskładnikowych ICS/LABA zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w analizie wpływu na budżet, uwzględniając ich udział w poszczególnych grupach limitowych. Tym samym należy zauważyć, iż wnioskodawca prezentuje nie w pełni spójne podejście w zakresie komparatora w poszczególnych analizach.

Zasadność przyjęcia wszystkich refundowanych komparatorów potwierdzają również opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych prof. Haliny Batura-Gabryel oraz prof. Kariny Jahnz-Różyk, w których wskazano,

że w przypadku objęcia refundacją analizowanego leku Aectura Breezhaler przejmie on częściowo udziały innych refundowanych technologii, w tym leków zawierających FP/SAL, BUD/FORM oraz BDP/FORM.

Z uwagi na powyższe Agencja pozostaje przy stanowisku, że zasadnym byłoby przedstawienie szczegółowo możliwości wykonania porównań ze wszystkimi komparatorami, lub dowodów wskazujących na ich podobną skuteczność, podobnie jak przedstawiono to w analizach przekazanych CADTH.

Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

W ramach przeglądu wnioskodawca zidentyfikował jedno badanie porównujące bezpośrednio MF/IND z FP/SAL w wysokich dawkach – PALLADIUM. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem stosowanym w średnich i niskich dawkach. W przypadku średnich dawek MF/IND istniała możliwość przeprowadzenia analizy porównawczej względem FP/SAL w wysokich dawkach na podstawie danych z badania PALLADIUM. W przypadku niskich dawek MF/IND wnioskodawca zidentyfikował jedno badanie RCT – QUARTZ dotyczące porównania wnioskowanej technologii z MF w niskiej dawce i 3 badania RCT (Nelson 2000, Bailey 2008, Ringdal 2003) dotyczące skuteczności komparatora. Ze względu na znaczną heterogeniczność badań nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator, ani porównania pośredniego z dostosowaniem populacji. W związku z powyższym analizę skuteczności i bezpieczeństwa MF/IND w niskiej dawce względem obranego komparatora – FP/SAL w niskiej dawce przeprowadzono w formie zestawienia jakościowego.

Skuteczność

W badaniu PALLADIUM nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wysoką dawką MF/IND i odpowiadającą jej dawką FP/SAL w zakresie: zmiany jakości życia mierzonej z zastosowaniem kwestionariusza AQLQ-S, zaostrzeń choroby (IS różnicę odnotowano jedynie dla skrócenia czasu trwania ciężkich zaostrzeń ocenianego testem statystycznym van-Elteren, w przypadku oceny parametru MD nie uzyskano IS różnicy), czynności płuc dla punktu końcowego wartość końcowa t-FVC, kontroli objawów mierzonej z wykorzystaniem kwestionariusza ACQ-7 i ACQ-5, nasilenia objawów (z wyjątkiem zmiany odsetka poranków wolnych od objawów, gdzie uzyskano wyniki IS na korzyść interwencji dla 52 tyg. obserwacji) i ciężkich powikłań astmy.

IS różnice na korzyść MF/IND w wysokiej dawce odnotowano natomiast dla punktów końcowych dotyczących czynności płuc, w tym dla zmiany porannego i wieczornego PEF zarówno dla 26 tyg., jak i 52 tyg. okresu obserwacji, zmiany t-FEV w 52 tyg. obserwacji i wartości końcowej dla zmiany FEV 25-75% w 26 tyg. obserwacji oraz dla jednego punktu końcowego odnoszącego się do stosowania terapii ratunkowej – zwiększenia odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej.

W ramach analizy skuteczności MF/IND w średniej dawce względem FP/SAL w wysokiej dawce przeprowadzonej przez wnioskodawcę na podstawie badania PALLADIUM nie wykazano IS różnic w zakresie większości punktów końcowych poza porannym i wieczornym PEF.

W przypadku niskich dawek MF/IND istniała jedynie możliwość jakościowego zestawienia wyników badania QUARTZ z wynikami badań dotyczących skuteczności komparatora dla ograniczonej liczby punktów końcowych. Odsetki pacjentów, u których występowały zaostrzenia umiarkowane i ciężkie oraz średnie wyniki w zakresie zmiany porannego i wieczornego PEF oraz dni wolnych od terapii ratunkowej były zbliżone. Niemniej zestawienie powyższe charakteryzuje się bardzo ograniczoną wiarygodnością.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak porównania z innymi dostępnymi w refundacji produktami dwuskładnikowymi: BUD/FORM i BDP/FORM. Wprawdzie analizy dostarczone kanadyjskiej CADTH wskazywały na brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy sieciowej między dostępnymi technologiami dwu- i trzyskładnikowymi, a przegląd systematyczny Bond 2009 wskazuje na brak istotnych klinicznie różnic między terapiami skojarzonymi ICS/LABA (BUD/FORM i FP/SAL), niemniej MF/IND stanowi nową terapię skojarzoną w jednym inhalatorze, dla której w przypadku niskich dawek nie przedstawiono wiarygodnej analizy porównawczej, stąd przynajmniej w przypadku tej dawki, wnioskodawca powinien przedstawić zestawienie wyników również z innymi refundowanymi komparatorami.

Bezpieczeństwo

W 58 tyg. okresie obserwacji badania PALLADIUM nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku zgonu (w żadnej z grup nie wystąpił zgon), zdarzeń niepożądanych ogółem i podejrzewanych o związek z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupami chorych przyjmujących MF/IND w wysokiej i średniej dawce, a grupą stosującą FP/SAL w wysokiej dawce. W przypadku AE prowadzących do zaprzestania terapii nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy MF/IND w wysokiej dawce a FP/SAL w wysokiej dawce, natomiast w przypadku MF/IND w średniej dawce uzyskana różnica była IS na korzyść terapii wnioskowanej (OR=0,27 (0,08; 0,98) – wynik na skraju istotności statystycznej).

W niniejszej analizie przedstawiono również poszczególne AE, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup. Wśród powyższych poszczególnych zdarzeń nie stwierdzono IS różnic pomiędzy analizowanymi terapiami a komparatorem dla: zaostrzeń astmy, zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, bólu głowy i zapalenia oskrzeli. IS różnice na korzyść MF/IND w wysokiej dawce wykazano w odniesieniu do infekcji górnych dróg oddechowych i wirusowych infekcji dróg oddechowych (NNT odpowiednio 28 (15; 338) i NNT=32 (19; 117)).

Zestawienie jakościowe wyników badań dot. bezpieczeństwa niskich dawek MF/IND i FP/SAL umożliwiło jedynie przedstawienie wyników dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu QUARTZ i Ringdal 2003 – w obu badaniach zdarzenia te wystąpiły u 1% pacjentów. Na tej podstawie nie ma możliwości wnioskowania o zbliżonym profilu bezpieczeństwa omawianych technologii. Dodatkowo zdecydowano o przedstawieniu danych pochodzących z badania QUARTZ dotyczących bezpieczeństwa raportowanego w okresie obserwacji wynoszącym 19 tyg., w tym informacji w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu MF/IND, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów. Zgon nie wystąpił u żadnego pacjenta stosującego analizowaną terapię. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 128/396 (32%) pacjentów. Zdarzeniem niepożądanym, które wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów była astma (20/ 396 (5%)).

Na podstawie ChPL Aectura Breezhaler do najczęściej ($\geq 1/10$) opisywanych działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych wnioskowanym produktem należy zapalenie błony śluzowej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono w horyzoncie rocznym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. W modelu uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne tj. koszty leków.

Wnioskodawca wskazał, że komparatorem dla ocenianej interwencji są leki zawierające substancje czynne FP/SAL, jednakże w ramach wariantu podstawowego wnioskodawca porównał koszt wnioskowanej interwencji z kosztem stosowania wszystkich refundowanych produktów ICS/LABA łącznie i w podziale na dawki ICS bez podziału na rodzaj substancji czynnych. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca porównał koszt stosowania leku Aectura Breezhaler z kosztem stosowania leków zawierających FP/SAL oraz z najtańszymi produktami ICS/LABA.

Zgodnie z wynikami analizy CMA w wariantcie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego stosowanie produktu Aectura Breezhaler w miejsce obecnie refundowanych ICS/LABA, wiąże się

W tym samym wariantcie z perspektywy wspólnej stosowanie leku Aectura Breezhaler w miejsce obecnie refundowanych produktów ICS/LABA wiązać się będzie

Wyniki analizy progowej w wariantcie podstawowym wskazują, że oszacowane CZN, przy których koszt inkrementalny analizowanego produktu wynosi 0,00 PLN W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a oszacowane ceny zbytu netto wynikająca z art. 13 ust. 3 są od wnioskowanej.

Należy mieć na uwadze, że w ramach dostarczonych dowodów brak jest danych dotyczących skuteczności produktów ICS/LABA w niskiej dawce tj. brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami oraz brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Z tego względu wybór techniki analitycznej jako CMA dla porównania produktu Aectura Breezhaler w niskiej dawce z obecnie refundowanymi produktami ICS/LABA należy uznać za nieprawidłowy. Tym samym

jako podstawową technikę analityczną dla niskich dawek należałoby uznać analizę kosztów-konsekwencji. Biorąc pod uwagę powyższe, należy z ostrożnością interpretować otrzymane oszacowania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Podkreśla się niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane wykorzystane przez wnioskodawcę. Zaznaczyć należy wątpliwości związane z oszacowaniami populacji docelowej opartymi m.in. na danych sprzedażowych i zagranicznych publikacjach oraz z uwzględnieniem przejęcia rynku przez lek Aectura Breezhaler opartym na opiniach eksperckich. Ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących liczby chorych z analizowanym wskazaniem, niemożliwa jest weryfikacja oszacowań wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Aectura Breezhaler 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: 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2018, ZIN 2020) i 1 pozytywna warunkowa (CADTH 2021).

W pozytywnej rekomendacji HAS 2018 wskazano, iż produkt Aectura Breezhaler nie wpływa na poprawę rzeczywistych korzyści ze stosowania w porównaniu z innymi skojarzeniami ICS i długodziałających beta2-agonistów (LABA) w podtrzymującej terapii astmy. Wytyczne ZIN 2020 zwracają uwagę, iż składowe leku Aectura Breezhaler podlegają już refundacji.

W warunkowo pozytywnej rekomendacji CADTH 2021 w uzasadnieniu wskazuje się na brak dowodów na to, iż połączenie indakaterolu z furoinianem mometazonu jest skuteczniejsze niż inne połączenia ICS / LABA, a koszt leczenia poszczególnymi prezentacjami Aectura Breezhaler nie powinien przekraczać kosztu najtańszych z obecnie refundowanych inhalatorów zawierających równoważne dawki ICS/LABA.

Dodatkowo na stronie PBAC odnaleziono listę leków, które uzyskały pozytywną rekomendację w lipcu 2020 r. Wśród nich znajduje się produkt Aectura Breezhaler. PBAC zarekomendował umieszczenie produktu na liście leków refundowanych na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z najtańszym produktem złożonym w odpowiadających dawkach.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK	Uzupełniono w zakresie rekomendacji.
<p>2. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii w analizie klinicznej obrał schemat FP/SAL (flutikazonu propionian i salmeterol) z grupy ICS/LABA. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z brakiem kontroli astmy stosuje się leczenie schematami składającymi się z ICS oraz LABA, które mogą być podawane z jednego (ICS/LABA) lub dwóch inhalatorów (ICS + LABA). Obecnie w Polsce, w analizowanym wskazaniu refundowane są preparaty dwuskładnikowe ICS/LABA, tj. FP/SAL, BUD/FORM (budezonid i formoterol), BDP/FORM (beklometazon i formoterol).</p> <p>Według danych sprzedażowych NFZ za rok 2019 większość recept w grupie pacjentów dorosłych (powyżej 17 r.ż.) realizowanych jest na leki z grupy ICS/LABA zawierające budezonid i formoterol (BUD/FORM) oraz beklometazon i formoterol (BDP/FORM). Tym samym przedstawienie w analizie klinicznej (zgodnie z analizą ekonomiczną i wpływem na budżet) jedynie porównania ze schematem FP/SAL należy uznać za niewystarczające. Zasadnym jest natomiast przedstawienie porównań ze schematami zawierającymi budezonid i formoterol (BUD/FORM) oraz beklometazon i formoterol (BDP/FORM).</p> <p>W przypadku braku uwzględnienia innych opcji terapeutycznych, nie są spełnione także pozostałe zapisy §4 ust. 1 pkt 2-5 oraz §4 ust. 2-3 Rozporządzenia. W przypadku zapisów §5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia niezbędne jest przedstawienie porównań w rozbiciu na poszczególne grupy leków dwuskładnikowych: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM.</p>	?	Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, jednak stanowisko analityków Agencji nie uległo zmianie w tym zakresie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono zestawienia wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz każdej z porównywanych technologii opcjonalnych w analizowanej populacji.</p> <p>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.</p>	NIE/TAK	<p>Wnioskodawca w odpowiedzi wskazał, że zgodnie z wynkami analizy klinicznej analizę opracowano w formie CMA. Niemniej w analizie klinicznej nie uwzględniono porównania z innymi adekwatnymi komparatorami ani nie przedstawiono w sposób wystarczający danych, które jednoznacznie wskazywałyby na porównywalną skuteczność FP/SAL z BUD/FORM oraz BDP/FORM, co potwierdziłoby zasadność wyboru FP/SAL jako reprezentanta grupy ICS/LABA.</p> <p>Pozostałe uwagi zostały uwzględnione.</p>
<p>4. Nie przedstawiono wszystkich cen zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero (§ 5 ust. 4 Rozporządzenia).</p> <p>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 k, 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w analizie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.</p> <p>Wnioskodawca jako cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 przedstawił cenę zbytu netto produktu Atectura 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 oraz dla poszczególnych komparatorów: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>5. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§6 ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca przedstawił informację, iż produkt leczniczy Atectura Breezhaler nie jest obecnie stosowany w Polsce. Tymczasem na stronie internetowej www.allecco.pl znajdują się informacje o cenie produktu. W związku z powyższym proszę o odniesienie się do powyższej informacji.</p>	TAK	Wyjaśniono
<p>6. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie przejęcia rynku od innych nier refundowanych produktów dwuskładnikowych.</p>	TAK	Wyjaśniono. Niemniej analitycy Agencji podtrzymują stanowisko, iż w analizach wnioskodawcy powinna zostać wzięta pod uwagę możliwość przejmowania rynku leków nier refundowanych przez Atectura Breezhaler.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>7. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przedstawione w analizie wpływu na budżet oszacowania prowadzące do uzyskania liczby wykorzystanych opakowań leku Atectura Breezhaler nie są opisane w wystarczający i w pełni zrozumiały sposób. Dla niektórych danych brak jest odniesień do źródeł.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>8. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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 byłoby przedstawienie tego wariantu w ramach analizy wrażliwości.</p>	TAK	Wyjaśniono
<p>9. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizach wykorzystano dane z materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę lub deklarowanych jako dostępne na stronie wnioskodawcy, niemożliwa jest jednak weryfikacja tych informacji ze względu na błędny link podany w bibliografii dot. m.in. raportu Novartis do badania QUARTZ: (2020) A multi-center, randomized, 12-week treatment, doubleblind study to assess the efficacy and safety of QMF149 (150/80 microgram) compared with MF Twisthaler(200 microgram) in adult and adolescent patients with asthma (CQVM149B2303), raportu Novartis do badania PALLADIUM: (2020) A multi-center, randomized, 52 week treatment, double-blind, triple-dummy, parallel-group study to assess the efficacy and safety of QMF149 compared with mometasone furoate in patients with asthma (CQVM149B2301).</p>	?	Uzupełniono częściowo
<p>10. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Biorąc pod uwagę, iż w oszacowaniach wpływu na budżet wykorzystano opinie ekspertów, należy przedstawić ich dane osobowe oraz treść wypełnionych ankiet.</p>	TAK	Uzupełniono

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie zachowano zgodności komparatorów między AKL i AE. W AE wskazano wprawdzie, iż komparator stanowi FP/SAL niemniej w wariancie podstawowym przedstawiono porównanie z całą grupą ICS/LABA
- nie przedstawiono informacji o walidacji i/lub istotności klinicznej części wyników uzyskanych przy użyciu skal lub kwestionariuszy

Analiza kliniczna:

- nie przedstawiono w tabelach wszystkich danych charakteryzujących badania odnoszące się do określonego problemu klinicznego – tabelaryczne zestawienia danych były niepełne pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z badań, interwencji stosowanych na różnych etapach badań i informacji dotyczących liczebności populacji

Analiza ekonomiczna:

- z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię w niskiej dawce z komparatorami w ekwiwalentnej dawce oraz brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator, wybór techniki analitycznej jako CMA dla porównania produktu Aectura Breezhaler w niskiej dawce z obecnie refundowanymi produktami ICS/LABA należy uznać za nieprawidłowy. Tym samym jako podstawową technikę analityczną dla niskich dawek należałoby uznać analizę kosztów-konsekwencji.

Analiza wpływu na budżet:

- proces przeprowadzenia oszacowań populacji docelowej był złożony, oparty na danych sprzedażowych i danych literaturowych. Ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych, brak jest możliwości weryfikacji danych dotyczących populacji docelowej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
van Zyl-Smit 2020	van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, et.al, 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., 2020
EUCTR2016-000472-22	A multi-center, randomized, 12-week treatment, doubleblind study to assess the efficacy and safety of QMF149 (150/80 µg) compared with mometasone furoate (MF) Twisthaler® (200 µg) in adult and adolescent patients with asthma (EUCTR2016-000472-22). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000472-22/results
Raport Novartis	A multi-center, randomized, 12-week treatment, doubleblind study to assess the efficacy and safety of QMF149 (150/80 microgram) compared with MF Twisthaler(200 microgram) in adult and adolescent patients with asthma (CQVM149B2303). Dostęp: https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17395
EMA 2020	Assessment report. Atektura Breezhaler. International non-proprietary name: indacaterol / mometasone furoate. Procedure No. EMEA/H/C/005067/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atektura-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf
EUCTR2015-002529-21	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002529-21/results
Kornmann 2019	Kornmann O, Mucsi J, Kolosa N, et.al, Once-daily low-dose indacaterol/mometasone via breezhaler® reduces exacerbations in patients with inadequately controlled asthma: phase III QUARTZ study. British Thoracic Society Winter Meeting 2019, QEII Centre, Broad Sanctuary, Westminster, London SW1P 3EE, 4 to 6 December 2019, Programme and Abstracts; grudzień 2019; Asthma and inhalers: all the colours of the rainbow,A209–A210
Kornman 2020	Kornmann O, Mucsi J, Kolosa N, et. al., Efficacy and safety of inhaled once-daily low-dose indacaterol acetate/mometasone furoate in patients with inadequately controlled asthma: Phase III randomised QUARTZ study findings. Respir. Med., 2020 161:105809
EUCTR2016-000472-22	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000472-22/results
Raport Novartis 2	https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17395
Bailey 2008	Bailey W, Castro M, Matz J et.al, Asthma exacerbations in African Americans treated for 1 year with combination fluticasone propionate and salmeterol or fluticasone propionate alone. Curr. Med. Res. Opin., 2008, 24(6):1669–1682
Nelson 2000	Nelson HS, Busse WW, Kerwin E et. al, Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. J. Allergy Clin. Immunol., 2000 106(6):1088–1095
Ringdal 2003	Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec P, et. al, The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. Respir. Med.. 2003 97(3):234–241
Averell 2019	Averell CM, Stanford RH, Laliberté F, et. al, Medication adherence in patients with asthma using once-daily versus twice-daily ICS/LABAs, 2019 J. Asthma https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/02770903.2019.1663429?needAccess=true :1–10
Santanello 1999	Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? Eur Respir J. 1999 Jul;14(1):23–27
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADH 2021	CADTH Drug Reimbursement Recommendation, 1.0, November 2020
HAS 2018	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 16 decembre 2020, acétate d'indacatérol / furoate de mométasone ATECTURA BREEZHALER 125 µg / 62,5 µg et 125 µg / 127,5 µg et 125 µg / 260 µg, poudre pour inhalation en gélules
ZIN 2020	Zorginstituut Nederland Atektura Breezhaler, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/09/24/gvs-advies-atektura-b-j-astma
ERS/ATS 2019	Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. Eur Respir J 2019.
GINA 2020	Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020.
HAS 2018	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 16 decembre 2020, acétate d'indacatérol / furoate de mométasone ATECTURA BREEZHALER 125 µg / 62,5 µg et 125 µg / 127,5 µg et 125 µg / 260 µg, poudre pour inhalation en gélules
NICE 2021	Managing asthma, National Institute for Health and Care Excellence, NICE Pathways, Last updated: 03 February 2021.

PTA 2019	Kupczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Łukaszczyk A, i in., Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma, Adv Dermatol Allergol 2019.
PTA 2020	Śliwiński P, Antczak A, Barczyk A. (2020) Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc w sprawie nowych złożonych leków wziewnych IND/MF i IND/GLY/MF w leczeniu astmy. Penumonologia Polska 1(3):186–194.
ZIN 2020	Zorginstituut Nederland Aectura Breezhaler, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/09/24/gvs-advies-atectura-b-j-astma
Pozostałe publikacje	
Fang 2018	Fang J. et. Al. Demographic, Clinical Characteristics and Control Status of Pediatric, Adolescent and Adult Asthma Patients by GINA Step in a US Longitudinal Cohort, A53 ASTHMA EPIDEMIOLOGY, Am J Respir Crit Care Med 2018;197:A1903
Likońska 2019	Likońska A, Kowalski M, Chałubiński M., Zmiany w zaleceniach Światowej Inicjatywy na Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA) 2019 – ważne modyfikacje sposobu leczenia, Amendments to Global Asthma Initiative (GINA) 2019 recommendation - crucial modification of treatment method, Alergia Astma Immunologia 2019, 24 (3): 112-11
Polok 2019	Mejza F., Polok K.: Postępowanie w astmie według raportu GINA 2019. Med. Prakt., 2019; 10: 33–46 https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/astma/218261,postepowanie-wastmie-wedlug-raportu-gina-2019
Niżankowska-Mogilnicka 2020	Mejza F., Niżankowska-Mogilnicka E.: Choroby układu oddechowego – postępy 2019/2020. Med. Prakt., 2020; 11: 75–87, https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/pogladowe/251674.choroby-ukladu-oddechowego-postepy-2019-2020
OT.422.28.2019	Opracowanie ws. Leku Xolair (omalizumab) we wskazaniu astma oskrzelowa alergiczna (ICD-10: J45.0) IgE-zależna w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia, Wydział Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji, 5 kwietnia 2019 r.
ChPL Aectura Breezhaler	ChPL Aectura Breezhaler https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/atectura-breezhaler-epar-product-information_pl.pdf

15. Załączniki

- Załącznik 1. ██████████, Aectura® Breezhaler®, W leczeniu astmy oskrzelowej, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 2.00, HTA Conculding, Kraków – wrzesień 2020.
- Załącznik 2. ██████████, Aectura® Breezhaler®, W leczeniu astmy oskrzelowej, Analiza kliniczna, wersja 2.00, HTA Conculding, Kraków – wrzesień 2020.
- Załącznik 3. ██████████, Aectura® Breezhaler®, W leczeniu astmy oskrzelowej, Analiza ekonomiczna, wersja 2.0, HTA Conculding, Kraków – listopad 2020.
- Załącznik 4. ██████████, Aectura® Breezhaler®, W leczeniu astmy oskrzelowej, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.0, HTA Conculding, Kraków – listopad 2020.
- Załącznik 5. ██████████, Uzupelnienia wymogań minimalnych z dnia 17.02.2021 r.