

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4320.2.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Atecura 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.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:Anna Radziwiłska - Muc

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Atecura 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

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), tj.:
 - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

25 marca 2021 r. Anna Radziwiłska - Muc

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

25 marca 2021 r. Anna Radziwiłska - Muc

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT



Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 3.6, str. 30-31, Rozdz. 4.1.1, tab. 11, str. 32, Rozdz. 4.1.4. str. 44 „dodatkowe ograniczenia zidentyfikowa ne przez analityków” Rozdz. 11, str. 84-85 Rozdz. 13, str. 91, APD</p>	<p>Dotyczy: Doboru komparatora w analizach HTA dla produktu leczniczego Atecura Breezhaler oraz jego zgodności pomiędzy przedłożonymi analizami HTA.</p> <p>Odpowiedź: Przedłożone przez Wnioskodawcę analizy są zgodne z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, gdyż zawierają porównanie z co najmniej jedną technologią alternatywną, tj. preparatem z grupy ICS/LABA – FP/SAL, a zastosowane porównanie należy uznać za reprezentatywne dla wszystkich preparatów z grupy ICS/LABA z uwagi na równorzędność kliniczną tych leków. Kliniczną równorzędność preparatów z grupy ICS/LABA potwierdza bowiem szereg argumentów, w tym m.in.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej odnośnie leczenia astmy opracowane przez <i>The Global Initiative for Asthma</i> (GINA), które wskazują, że w populacji docelowej należy stosować leki z grupy ICS/LABA bez wskazywania konkretnego preparatu (brak opcji preferowanej) [1]. W tym miejscu należy zaznaczyć, że są to najbardziej wiarygodne wytyczne w zakresie leczenia astmy, które uznawane są na całym świecie, z uwagi na fakt, że opracowywane są w świetle zasad EBM i co roku aktualizowane. 2. Przeglądy systematyczne (Bond 2009 [2]) oraz inne opracowania m.in. Tamm 2012 [3], w ramach których opisywano kliniczną równorzędność preparatów ICS/LABA:- „<i>The failure of these studies to identify clinically important quality-of-life benefits or exacerbation reductions suggests a lack of difference between the treatments</i>”, “<i>It should be noted, however, that at present no clinical trial in patients with asthma has demonstrated significant clinical differences between the currently available combination products.</i>” 3. Stanowiska ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT, m.in. prof. Karina Jahnz-Różyk, która wskazała, że „<i>skuteczność 3 kombinacji (przyp. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM) jest zbliżona u dobrze zakwalifikowanych pacjentów [..]</i>” (AWA, Tabela 8) . 4. Dane NFZ, z których wynika, że praktyce klinicznej stosuje się wszystkie refundowane preparaty z grupy ICS/LABA [4] [5]. 5. Wspólna grupa limitowa dla refundowanych preparatów ICS/LABA w zakresie poszczególnych kategorii dawkowych. Należy dodać, że zgodnie z ustawą refundacyjną do tej samej grupy limitowej kwalifikuje się „<i>leki posiadające tę samą</i>

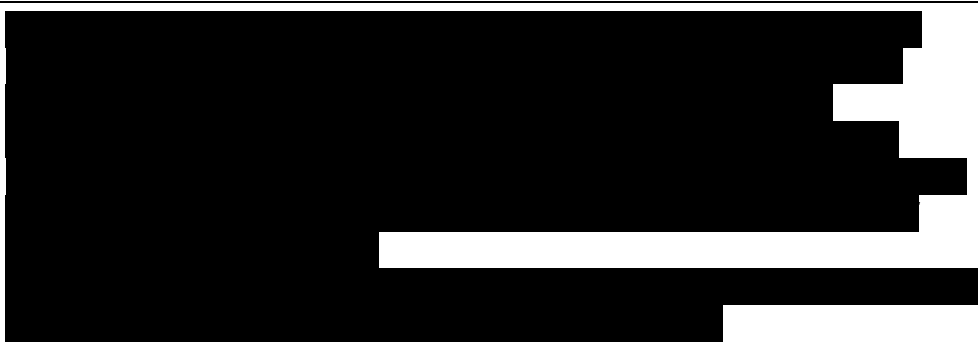


Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	<p><i>nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, przy zastosowaniu następujących kryteriów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;</i> • <i>podobnej skuteczności”.</i> <p>Dodatkowymi argumentami wspierającymi uwzględnienie FP/SAL, jako reprezentatywnego dla całej grupy ICS/LABA, komparatora dla ocenianej technologii, są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FP/SAL jest opcją najczęściej stosowaną spośród preparatów z grupy ICS/LABA co potwierdzają dane NFZ z 2019, a zależność ta utrzyma się także w 2020 roku (dane ekstrapolowane) [4] [5] • FP/SAL (produkty lecznicze Asaris i Fluticomb) jest opcją najtańszą spośród preparatów ICS/LABA (w zakresie niskich, średnich i wysokich dawek z perspektywy pacjenta oraz w zakresie niskich i wysokich dawek z perspektywy NFZ) • FP/SAL jest opcją terapeutyczną, dla której dostępne są dowody naukowe wysokiej wiarygodności – randomizowane badanie H2H z ocenianą interwencją badanie PALLADIUM [6]. <p>W tym miejscu warto również zaznaczyć, że choć kanadyjska agencja HTA – CADTH w ramach oceny zasadności finansowania preparatu Atecura Breezhaler planowała porównanie z wszystkimi dostępnymi preparatami ICS/LABA, ostatecznie swoje stanowisko oparła na dowodach naukowych bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z FP/SAL, czyli badaniu PALLADIUM, uznając, że jest ono wystarczające do wydania rekomendacji [7]. Ponadto przeprowadzona przez Wnioskodawcę ocena możliwości wykonania porównania pośredniego metodą NMA i MAIC dla porównania ocenianej interwencji z innymi opcjami z grupy ICS/LABA wykazała że jest ono niemożliwe i nieuprawnione z uwagi na istotną heterogeniczność dostępnych dowodów naukowych, w zakresie charakterystyki populacji, okresu obserwacji, a także definicji punktów końcowych [8, 9] (studium wykonalności wykorzystane na potrzeby kanadyjskiego i polskiego wniosku stanowi załącznik do niniejszego pisma). Oznacza to, że oczekiwane przez AOTMiT porównanie pośrednie (metodą zestawienia jakościowego) z innymi opcjami z grupy ICS/LABA najpewniej cechowałoby się istotnymi ograniczeniami, o ile w ogóle byłoby możliwe.</p> <p>Co istotne, agencje HTA oraz inne organizacje opiniujące zasadność finansowania preparatu Atecura Breezhaler ze środków publicznych wydały pozytywne rekomendacje, opierając swoje stanowiska przede</p>

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	<p>wszystkim na głównych dowodach naukowych dla ocenianej interwencji, tj. badaniu PALLADIUM i QUARTZ.</p> <p>Warto zauważyć, że równorzędność kliniczna preparatów z grupy ICS/LABA jest zagadnieniem różnym od stopnia zastępowania preparatów ICS/LABA przez ocenianą interwencję, a to oznacza, że założenia analizy klinicznej nie są sprzeczne z założeniami analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet. W ramach analizy klinicznej wykazano, że oceniana interwencja Ateectura Breezhaler jest opcją o zbliżonej skuteczności do FP/SAL (a zatem i do innych preparatów z grupy ICS/LABA, przy założeniu o ich równorzędności klinicznej), z kolei w ramach analizy ekonomicznej porównano preparat Ateectura Breezhaler z ICS/LABA ogółem (dodatkowo z FP/SAL w ramach analizy wrażliwości), a w analizie wpływu na budżet założono, że preparat Ateectura Breezhaler będzie zastępował wszystkie refundowane preparaty ICS/LABA (proporcjonalnie do ich obecnych udziałów), a to oznacza, że przedłożone analizy są całkowicie zgodne pomiędzy sobą, jak również są zgodne ze stanowiskiem ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT na potrzeby oceny wniosku refundacyjnego.</p> <p>Podsumowując, oczekiwane przez AOTMiT porównanie z innymi preparatami z grupy ICS/LABA, tj. BUD/FORM i BDP/FORM w ramach AKL nie jest wymagane (z uwagi na równorzędność preparatów z grupy ICS/LABA) oraz nie jest konieczne dla właściwej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii, co potwierdzają stanowiska międzynarodowych agencji HTA i in. organizacji (m.in.: CADTH, PBAC, HAS, ZIN) [7, 10–12].</p>
<p>Rozdz. 4.1.4. str. 44 „dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”</p>	<p>Dotyczy: braku definicji punktów końcowych w niektórych badaniach (np. definicji zaostrzeń w badaniu Bailey 2008, ACQ-5 w badaniu Palladium)</p> <p>Odpowiedź: Definicje punktów końcowych podano zgodnie z informacjami dostępnymi w poszczególnych badaniach klinicznych. W badaniu Bailey 2008 nie oceniano zaostrzeń, z kolei kwestionariusz ACQ-5 jest odmianą kwestionariusza ACQ-7, w którym ocenianych jest tylko 5 pytań. Szczegóły odnośnie definicji punktów końcowych oraz kwestionariuszy zastosowanych do oceny skuteczności ocenianej interwencji zamieszczono w AKL w Rozdz. Aneks E, Tabela 66.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4. str. 44 „dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”</p>	<p>Dotyczy: wyników zaczerpniętych ze źródeł nie stanowiących publikacji pełnotekstowych, w tym raportu Novartis, które nie podlegały ocenie <i>peer review</i> oraz braku wskazania w analizie dokładnych danych co utrudniało weryfikację przedstawionych wyników.</p>

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
ne przez analityków”	<p>Odpowiedź: Zgodnie z przyjętą metodyką AKL w zakresie ekstrakcji danych (opisaną w Rozdz. 3.5) w pierwszej kolejności wykorzystywano dane pochodzące z publikacji głównych i raportów badań klinicznych – należy jednak zaznaczyć że zasadniczo zakres informacji zawarty w raportach klinicznych był zgodny z zakresem danych opublikowanych w czasopiśmie naukowym. Jedyne dodatkowe dane jakie zostały wykorzystane na potrzeby AKL pochodziły z protokołu badania i dotyczyły procesu randomizacji i zaślepienia (materiały te stanowią załącznik do niniejszego pisma).</p> <p>Z kolei w AKL w Rozdz. 4, tabela 5 przedstawiono pełną listę dowodów naukowych wykorzystanych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.</p>
Rozdz. 13, str. 91, APD	<p>Dotyczy: braku informacji o walidacji i/lub istotności klinicznej części wyników uzyskanych przy użyciu skal i lub kwestionariuszy</p> <p>Odpowiedź: W ramach AKL przedstawiono dostępne w zakwalifikowanych badaniach klinicznych dane nt. walidacji i/lub istotności klinicznej Rozdz. Aneks E, Tabela 66.</p>
Rozdz. 13, str. 91, AKL	<p>Dotyczy: braku przedstawienia 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</p> <p>Odpowiedź: W przedłożonej AKL w tabelach przedstawiono wszystkie istotne z punktu widzenia analizy informacje nt. uwzględnionych badań, w tym kryteriów włączenia i wykluczenia, opisu interwencji a także liczebności populacji. Szczegóły opisano w Rozdz. 5 oraz Rozdz. Aneks B</p>
Rozdz. 5.3. str. 62 Tabela 33	<p>Dotyczy: <i>„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.”</i></p> <p>Odpowiedź: W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie z ogółem preparatów ICS/LABA (w praktyce najprawdopodobniej zastępowanymi przez preparat Atecura Breezhaler), złożeniem FP/SAL (uwzględnionym w analizie klinicznej) oraz najtańszymi preparatami ICS/LABA spośród wszystkich preparatów finansowanych ze środków publicznych (skrajnie konserwatywne założenie). Biorąc pod uwagę powyższe, wartość informacyjna dodatkowych porównań (w tym z BUD/FORM oraz</p>

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	BDP/FORM) byłyby znikoma i z tego powodu nie zostały one uwzględnione w analizie.
Rozdz. 5.3.1. str. 63	<p>Dotyczy: „<i>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 Ateectura 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.</i>”</p> <p>Odpowiedź: Ze względu na ograniczoną dostępność dowodów naukowych dla porównania preparatu Ateectura Breezhaler z FP/SAL w ramach analizy klinicznej przeprowadzono wyłącznie porównanie jakościowe wyników badań dla rozważanych interwencji. Wyniki porównania wskazują na porównywalne efekty terapeutyczne obu interwencji w zakresie czynności płuc (t-FEV1, PEF), częstości zaostrzeń oraz odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej. W świetle powyższego, wyników analizy klinicznej dla porównania Ateectura Breezhaler w średnich i wysokich dawkach z odpowiednimi dawkami FP/SAL, wskazywanej wcześniej równorzędności klinicznej wszystkich preparatów z grupy ICS/LABA oraz braku wiarygodnych danych wskazujących na zasadność zróżnicowania efektów terapeutycznych porównywanych interwencji, w przypadku analizy kosztów konsekwencji należałoby uwzględnić takie same efekty zdrowotne Ateectura Breezhaler i FP/SAL (czy też ogółu ICS/LABA). W takim przypadku analiza kosztów konsekwencji nie wnosiłaby dodatkowej wartości informacyjnej względem analizy minimalizacji kosztów, w szczególności poziomy cen progowych w obu przypadkach byłyby identyczne. W związku z tym w rozważanym przypadku analizy CCA i CMA można uznać za tożsame, a zastosowaną technikę analityczną za prawidłową.</p>
Rozdz. 5.3.2. str. 64	<p>Dotyczy: „<i>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.</i>”</p> <p>Odpowiedź: Uwaga jest niezasadna. Odsetek 66% reprezentuje udział pacjentów z astmą wśród wszystkich dorosłych pacjentów stosujących ICS/LABA, a więc powinien być odnoszony do grupy</p>

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	<p>wszystkich dorosłych stosujących ICS/LABA, tak jak ma to miejsce w przeprowadzonej analizie. Pacjenci z POChP to również (w niewielkiej części) pacjenci poniżej 40 r.ż. i dlatego obliczenia przeprowadzono na całej grupie dorosłych pacjentów.</p> <p>Odsetek pacjentów z POChP / astmą wśród stosujących ICS/LABA w wieku powyżej 40 r. ż. byłby odpowiednio wyższy / niższy niż oszacowane 34% / 66% wśród wszystkich dorosłych stosujących ICS/LABA - liczba osób z POChP (niezależna od rozważanej grupy wiekowej, jeśli przyjąć, że wszyscy pacjenci z POChP są w wieku > 40 r.ż.) zostałaby odniesiona do mniejszej grupy osób stosujących ICS/LABA (>40 r.ż., stanowiącej podgrupę osób >18 r.ż.).</p>
<p>Rozdz. 5.4. str. 66</p>	
<p>Rozdz. 11. str. 86</p>	
<p>Rozdz. 3.1.2.3 str. 13</p>	<p>Dotyczy: „Jednakże należy zwrócić uwagę że pozostałe leki, których decyzja o objęciu refundacją została podjęta po 2012 r. również zostały zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej. Przykładem może być lek Fostex oceniany w Agencji w 2014 r. (nr w BIP</p>

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	<p><i>Agencji: 235/2014), którego wniosek o objęcie refundacją obejmował finansowanie za odpłatnością 30% limitu finansowania. Po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji leku Fostex został zakwalifikowany do odpłatności ryczałtowej.”</i></p> <p>Odpowiedź: Zlecenie 235/2014 dotyczy preparatu Fostex Nexthaler, który nigdy nie znalazł się na wykazie leków refundowanych.</p> <p>Wszystkie preparaty w grupach limitowych 199.1, 199.2, 199.3, które wprowadzane były na wykaz leków refundowanych po 1 stycznia 2012 r. za odpłatnością ryczałtową, stanowią odpowiedniki leków refundowanych przed wprowadzeniem ustawy refundacyjnej (przed 1 stycznia 2012 r.), które zakwalifikowane zostały do odpłatności ryczałtowej na podstawie art. 72 ustawy refundacyjnej. Preparaty te (wprowadzone po 1 stycznia 2012 r.), zgodnie z art. 14. ust 1, pkt 2b ustawy refundacyjnej, zostały zatem wprowadzone na wykaz leków refundowanych z odpłatnością ryczałtową.</p> <p>Z kolei preparat Symbicort wprowadzony do refundacji w ramach grupy limitowej 199.2 we wrześniu 2019 r. nie jest odpowiednikiem żadnego z refundowanych wcześniej leków i w związku z tym został zakwalifikowany do odpłatności 30% (nie kwalifikował się od odpłatności ryczałtowej, zgodnie z art. 14. ust 1, pkt 2a ustawy refundacyjnej). Podobnie jak preparat Symbicort, również preparat Atecura Breezhaler nie jest odpowiednikiem żadnego z preparatów obecnie refundowanych i w związku z tym najprawdopodobniej zostanie zakwalifikowany do odpłatności 30%.</p>
Rozdz. 5.2.3 str. 60	
Rozdz. 5.3.4 str. 65	
Rozdz. 5.3.4 str. 66 Tabela 36	

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi																
	<table border="1"> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </table>	[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]														
Rozdz. 5.4 str. 67	[REDACTED]																
Rozdz. 5.4 str. 67	[REDACTED]																
Rozdz. 6.3 str. 77	<p>Dotyczy: „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 Ateectura Breezhaler opartym na opiniach eksperckich. Ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących liczby chorych z analizowanym wskazaniem, niemożliwa jest weryfikacja oszacowań wnioskodawcy.”</p> <p>Odpowiedź: Jak wskazano w rozdziale 3.3 AWA, oszacowanie liczebności populacji docelowej analizy jest mocno problematyczne, a opinie ekspertów w tym zakresie skrajnie różne. Biorąc pod uwagę ograniczenia i niepewności związane z szacowaniem liczebności populacji docelowej w analizie wpływu na budżet odstępiono od szacowania wydatków NFZ (i pacjentów), traktując jako punkt wyjścia liczebność populacji docelowej.</p> <p>Kluczowe dla szacowanych w analizie wpływu na budżet wydatków założenia tj. prognozowaną sprzedaż preparatów ICS/LABA przyjęto w oparciu o rzeczywistą sprzedaż refundowanych preparatów z tej</p>																

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	<p>grupy raportowanej przez NFZ. Rynek refundowanych preparatów z grupy ICS/LABA jest rynkiem dojrzałym, a wykorzystanie wspomnianych danych sprzedażowych pozwala uwzględnić potencjalne przejmowanie przez preparaty ICS/LABA rynku refundowanych preparatów ICS + LABA (stosowanych oddzielnie) oraz nierefundowanych preparatów ICS/LABA / ICS + LABA.</p> <p>Preparat Ateectura Breezhaler, będący kolejnym preparatem z grupy ICS/LABA, podawany jest raz dziennie (inne preparaty ICS/LABA 2-4 razy dziennie), a więc umożliwia uproszczenie stosowanego przez pacjentów schematu leczenia. Niemniej jednak nie ma powodu, by pacjenci stosujący do tej pory ICS + LABA (podawane oddzielnie), pomimo możliwości uproszczenia schematu leczenia przez zastosowanie ICS/LABA, po wprowadzeniu refundacji preparatu Ateectura Breezhaler mieli w większym stopniu niż obecnie zmieniać terapię na ICS/LABA (w szczególności na preparat Ateectura Breezhaler). Podobnie w przypadku preparatów nierefundowanych, wprowadzenie refundacji preparatu Ateectura Breezhaler nie powinno wpłynąć na zmianę zachowań pacjentów w zakresie stopnia, w jakim zmieniają oni terapię na ICS/LABA. Wyjątkiem mogliby być pacjenci stosujący obecnie nierefundowane preparaty Ateectura Breezhaler i Relvar Ellipta. Przytaczając fragment odpowiedzi na uwagi Agencji (zacytowany również w AWA): „<i>Proponowany zakres refundacji preparatu Ateectura Breezhaler pokrywa się z zakresem refundacji innych preparatów ICS/LABA lub jest od niego węższy. W związku z powyższym pacjenci z astmą, którzy obecnie – pomimo dostępności szerokiego spektrum preparatów refundowanych – stosują nierefundowane preparaty ICS/LABA, najpewniej będą je stosować także w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Ateectura Breezhaler.</i> (...)”</p> <p>Reasumując, grupę docelową dla preparatu Ateectura Breezhaler stanowią pacjenci stosujący refundowane preparaty ICS/LABA, a wprowadzenie refundacji preparatu Ateectura Breezhaler nie powinno wpłynąć istotnie na prognozowaną dynamikę rozwoju rynku refundowanych preparatów ICS/LABA. Co więcej, wykorzystanie danych sprzedażowych NFZ do prognozowania rozwoju rynku refundowanych preparatów ICS/LABA stanowi najlepsze dostępne źródło danych, które w szczególności pozwala ująć potencjalne przejmowanie rynku refundowanych ICS + LABA oraz rynku nierefundowanych ICS/LABA / ICS + LABA.</p>

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	Z kolei prognozowane rozpowszechnienie preparatu Ateectura Breezhaler, ze względu na brak odpowiednich danych, ustalono w oparciu o opinie ekspertów, jednocześnie przeprowadzając analizę wrażliwości uwzględniającą skrajne opinie.
Rozdz. 10 str. 82	[Redacted content]
Bibliografia	<ol style="list-style-type: none"> 1. GINA. (2020) Wytyczne GINA. Globalna Strategia Zarządzania i Zapobiegania Astmie z 2020 r. Dostęp: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf. 2. Bond K, Coyle D, O’Gorman K. (2009) Long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid combination therapy for adult persistent asthma: systematic review of clinical outcomes and economic evaluation. CADTH Dostęp: http://www.cadth.ca/media/pdf/480_LABA_&_ICCT_for_Adult_Persistent_Asthma_tr_e.pdf. 3. Tamm M, Richards D. (2012) Inhaled corticosteroid and long-acting β2-agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. <i>Respir. Med.</i> 106(Supl. 1):S9–S19. 4. NFZ. (2020) NFZ o zdrowiu. Astma. Dostęp: https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf. 5. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: http://ikarpro.pl/ (19.12.2016). 6. van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, Gon Y, Noga O, Richard A, de los Reyes A, Shu X, Pethe A, Tanase A-M, D’Andrea P. (2020) Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. <i>Lancet Respir. Med.</i> S2213260020301788. 7. (2021) Rekomendacja finansowa CADTH w sprawie Ateectura® Breezhaler®. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0646%20Ateectura%20Breezhaler%20-%20CDEC%20Final%20CDEC%20Recommendation%20November%202026%2C%202020_for%20posting.pdf. 8. Yarrow C, Port L, Walker I. (2020) Network meta-analysis (Enerzair and Ateectura vs. other asthma therapies): feasibility report [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Numerus Ltd. 9. Alsop J. (2020) Matching-adjusted indirect comparison implementation assessment report of Enerzair and Ateectura vs. other asthma therapies [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Numerus Ltd. 10. PBAC. (2020) Rekomendacja finansowa PBAC w sprawie Ateectura® Breezhaler®. Dostęp: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf (31.8.2020). 11. (2020) Rekomendacja finansowa HAS w sprawie Ateectura® Breezhaler®. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227238/fr/ateectura-breezhaler-16122020-avis-ct18842. 12. (2020) Rekomendacja finansowa ZIN w sprawie Ateectura® Breezhaler®. Dostęp: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/09/24/gvs-advies-ateectura-bij-astma.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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