

Warszawa, dnia 25 lutego 2021 roku

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

Dotyczy pisma znak OT.4230.3.2021.2.KO

W odpowiedzi na pismo nr OT.4230.3.2021.2.KO dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Energair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu fuoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 114 mcg + 46 mcg + 136 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421044596,**

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku: w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku, proszę o przyjęcie uzupełnienia elementów modyfikujących przedmiotowy wniosek.

Wraz z pismem przekazuję:

- Odpowiedź na uwagi w sprawie minimalnych wymagań – opisane poniżej w niniejszym piśmie,
- Założoną i zaczerpioną wersję odpowiedzi na minimalne wymagania,
- Uaktualnione analizy HTA w tym: analizę problemu decyzyjnego, analizę kliniczną, analizę ekonomiczną, analizę wpływu na budżet, analizę racjonalizacyjną;
- Pełne teksty publikacji uwzględnione w analizach HTA

Jednocześnie informuję że zaczerpione i założone wersje analiz HTA dla Energair przekazemy do dnia 3 marca 2021.

I. w ramach wszystkich analiz:

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

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

Odp.

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

Wychodząc jednak naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT przeprowadzono aktualizację wyszukiwania rekomendacji finansowych obejmującą okres od zakończenia prac nad analizą (APD) do chwili obecnej, oraz przeszukano dodatkowo organizacje wskazane przez AOTMiT (bez ograniczeń czasowych). W toku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano trzy rekomendacje finansowe (CADTH, ZIN, NCPE) – wszystkie wskazują na zasadność finansowania produktu leczniczego Enerzair® Breezhaler® we wnioskowanej populacji chorych. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych na stronach pozostałych (przeszukiwanych) agencji HTA (Tabela 1).

Ponad to na stronie PBAC (lipiec 2020 r.) odnaleziono informację, że agencja odstąpiła od wydania rekomendacji finansowej dla ocenianej technologii z uwagi na niepewność co do zakresu rejestracji tego produktu (wielkość dawki) przez TGA (*Therapeutic Good Administration – Australia*). Również na stronie francuskiej agencji HAS widnieje informacja o przeniesieniu na 3 luty 2021 r. spotkania dotyczącego oceny zasadności finansowania tego produktu ze środków publicznych, przy czym na dzień sporządzenia niniejszego pisma nie zostały opublikowane rekomendacje (Tabela 1).

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

Preparat	Nazwa handlowa	AOTMiT	NICE	SMC	PBAC	CADTH	HAS	ZIN	NCPE
MF/IND/GLY	Enerzair® Breezhaler®	W toku	x	x	x ^a [1]	R [2]	x ^b [3]	R [4]	R [5]

R – Rekomendacja pozytywna

a) Agencja odstąpiła od wydania rekomendacji

b) Wydanie rekomendacji zostało przesunięte

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT, przeprowadzono aktualizację analiz CUA / CMA i BIA w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii opcjonalnych.

II. w ramach Analizy Klinicznej (AKL):

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

Odp.

Przedłożone przez Wnioskodawcę analizy spełniają obowiązujące w dniu złożenia wniosku (1 grudnia 2020 r.) minimalne wymagania opisane w Rozporządzeniu MZ z 2012 r., gdyż zawierają porównanie z „co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną”, tj. lekiem FP/SAL w wysokiej dawce (lek z grupy ICS/LABA) oraz terapią złożoną FP/SAL + TIO (terapia z grupy ICS/LABA + LAMA).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [6] oraz stanowiskiem ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby przeprowadzonych analiz [7] ustalono, że postępowanie terapeutyczne w populacji docelowej jest silnie zróżnicowane oraz uzależnione od indywidualnej manifestacji choroby u poszczególnych pacjentów, a także od dostępności poszczególnych opcji terapeutycznych w warunkach polskich. [REDACTED]

Oceniana technologia - produkt leczniczy Enerzair® Breezhaler® - to preparat złożony, zawierający w swoim składzie leki z grupy ICS, LABA, LAMA, podawane z jednego inhalatora. Oczywiście jest zatem, że oceniana technologia w pierwszej kolejności będzie zastępowała terapię złożoną ICS + LABA + LAMA (podawaną z oddzielnych inhalatorów), i która tym samym będzie stanowiła dla niego główny komparator. [REDACTED]

[REDACTED] Istnieją również wysokiej jakości dowody naukowe umożliwiające porównanie bezpośrednio ocenianej technologii względem terapii złożonej ICS/LABA + LAMA, tj. FP/SAL + TIO (badanie ARGON [8]). Z kolei wg danych NFZ za 2019 rok wynika, że FP/SAL jest opcją najczęściej stosowaną spośród preparatów ICS/LABA i trend ten wg ekstrapolacji danych utrzyma się w 2020 roku (Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3). Jednocześnie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [6] i dostępnymi dowodami naukowymi [9] wszystkie refundowane preparaty z grupy

ICS/LABA, tj. FP/SAL, BUD/FORM, a także BDP/FORM charakteryzują się zbliżoną skutecznością kliniczną. Z kolei jedynym preparatem z grupy LAMA zarejestrowanym w leczeniu astmy i zalecanym przez wytyczne jest tiotropium [6, 10], który w warunkach polskich pacjenci zakupują ze środków własnych (w przypadku braku współistniejącej POChP) lub za dopłatą w ramach refundacji ze środków publicznych (w przypadku współistniejącej POChP). Oznacza to, że porównanie ocenianej technologii z FP/SAL + TIO jest reprezentatywne dla terapii złożonej ICS + LABA + LAMA niezależnie od rodzaju preparatu ICS/LABA. **Tym samym przedłożone analizy spełniają wymogi opisane w Rozporządzeniu MZ z 2012 roku.**

Zgodnie z ustawą refundacyjną konieczne jest wykazanie przewagi ocenianej technologii nad aktualnie refundowanymi preparatami [11]. Z uwagi na fakt, iż populację docelową stanowią pacjenci po niepowodzeniu terapii ICS/LABA w wysokiej dawce i istnieje dla tej terapii grupa limitowa jako dodatkowy komparator w ramach analiz HTA wskazano leki z grupy ICS/LABA. Poza kwestiami technicznymi pozwalającymi wypełnić obowiązujące wymagania formalne, dodatkowymi argumentami wspierającymi uwzględnienie preparatów z grupy ICS/LABA w wysokiej dawce jako komparatora dla ocenianej technologii były:

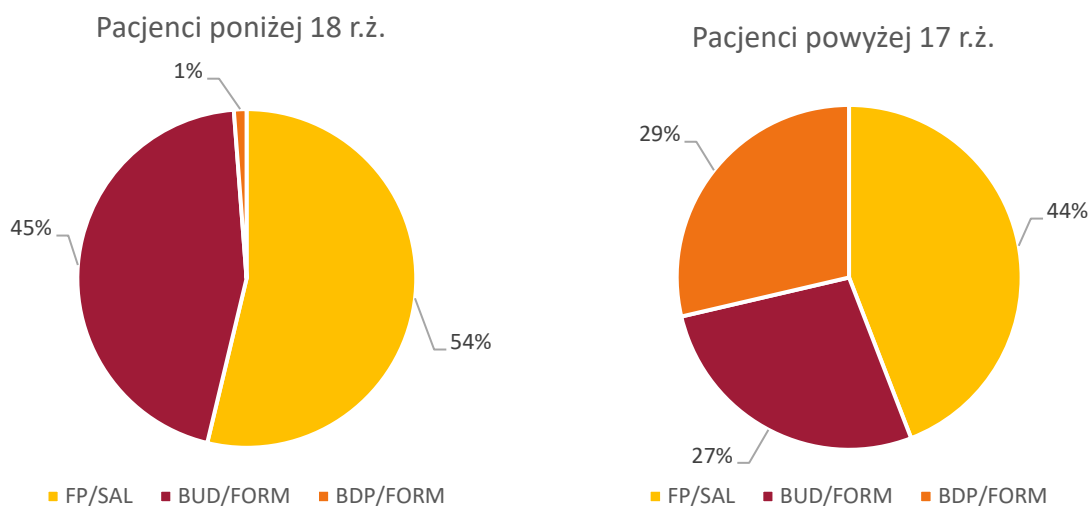
- zastosowanie wysokich dawek ICS/LABA w praktyce klinicznej poparte stanowiskiem ekspertów klinicznych (rozpowszechnienie zdecydowanie rzadsze niż ICS + LABA + LAMA),
- wysokie prawdopodobieństwo, że oceniana technologia będzie zastępowała w praktyce klinicznej terapię ICS/LABA w wysokich dawkach zwłaszcza u pacjentów, którzy rezygnowali z intensyfikacji leczenia z powodu wysokich kosztów terapii LAMA (brak refundacji TIO) lub z powodu przeciwwskazań i/lub działań niepożądanych innych opcji typu *add on*
- dostępność wysokiej wiarygodności dowodów naukowych (badanie IRIDIUM [12]) umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej technologii z lekiem z grupy ICS/LABA (FP/SAL).
- porównanie w ramach analiz HTA ocenianej interwencji z FP/SAL (lek z grupy ICS/LABA) w wysokiej dawce, jest reprezentatywne dla wszystkich leków z grupy ICS/LABA, a FP/SAL charakteryzuje się najwyższym rozpowszechnieniem w tej grupie leków (Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3) [9].

Z kolei odnosząc się do uwagi Agencji wskazującej na konieczność porównania ocenianej technologii także z innymi opcjami terapeutycznymi, w tym schematami zawierającymi LTRA, OCS czy teofilinę, należy wskazać, że są to opcje stosunkowo rzadko lub nawet bardzo rzadko stosowane w praktyce klinicznej. Ponadto z uwagi na mechanizm działania ocenianej technologii wydaje się, że prawdopodobieństwo zastępowania tych terapii przez ocenianą technologię w praktyce klinicznej będzie niewielkie. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że brak jest dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej technologii ze schematami zawierającymi ww. leki, a to implikuje konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, co do zasady cechującego się niższą wiarygodnością aniżeli porównania bezpośrednie. Ponadto należy zauważyć, że aktualne wytyczne GINA [6] obecnie nie rekomendują stosowania teofiliny, zaś stosowanie OCS stanowi jedynie opcję

dotatkową (do rozważenia), gdyż związana jest licznymi działaniami niepożądanymi i zgodnie z wiedzą medyczną należy je stosować w ograniczonym zakresie.

Podsumowując, zgodnie z Rozporządzeniem MZ porównanie wnioskowanej technologii z innymi opcjami terapeutycznymi (innymi niż FP/SAL + TIO oraz FP/SAL w wysokich dawkach) po pierwsze nie jest wymagane ponieważ spełniony jest warunek o porównaniu z „co najmniej jedną technologią opcjonalną” a po drugie nie jest konieczne do przeprowadzenia wiarygodnej oceny wnioskowanej technologii medycznej, gdyż w ramach przedłożonej analizy klinicznej przedstawiono porównanie ocenianej technologii z [REDACTED] terapią złożoną czyli FP/SAL + TIO (opcja ta najpewniej będzie w głównej mierze zastępowana w praktyce klinicznej przez ocenianą interwencję z uwagi na zbliżony skład i mechanizm działania), oraz z wysokimi dawkami FP/SAL, który stanowi dodatkowy komparator.

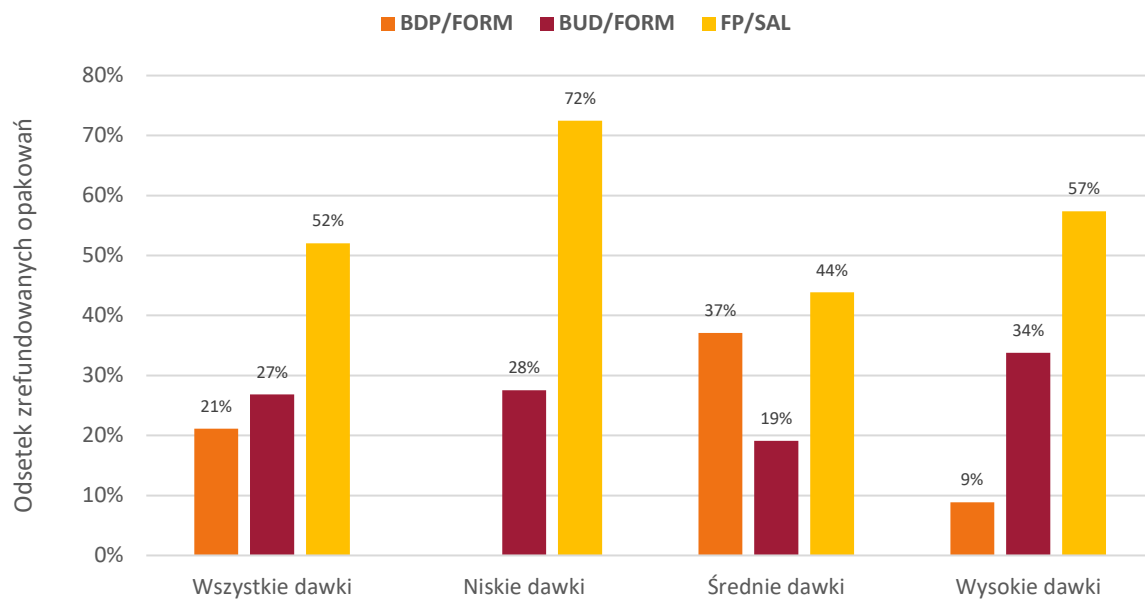
Wykres 1.
Odsetki pacjentów realizujących recepty na refundowane preparaty ICS/LABA w 2019 roku [13]



Dane dotyczą wszystkich refundowanych wskazań preparatów ICS/LABA.

Wykres 2.

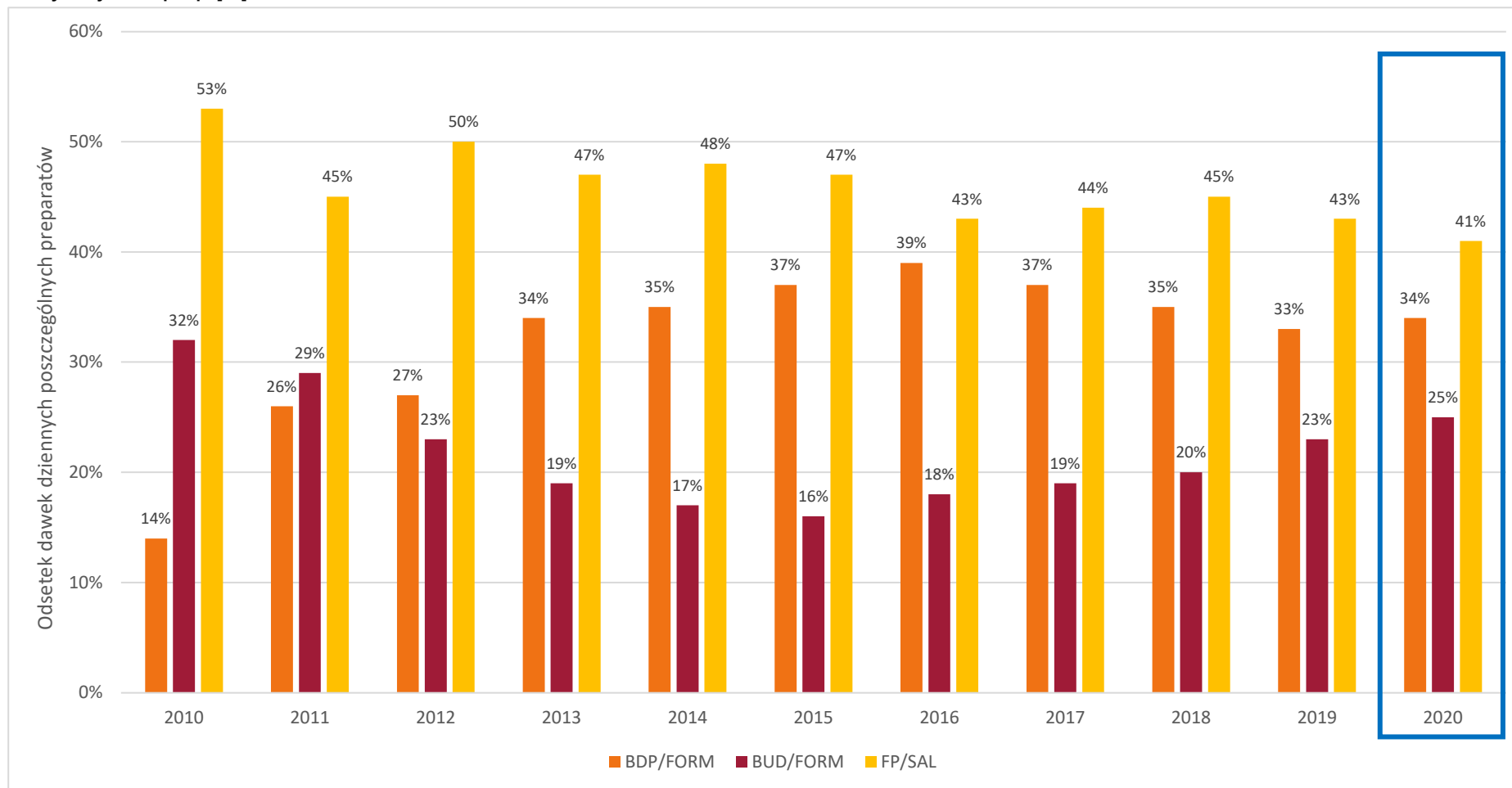
Rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA (odsetek zrefundowanych opakowań) w Polsce w 2019 roku na podstawie informacji z bazy danych ikarpro.pl [14]



Dane dotyczą wszystkich refundowanych wskazań preparatów ICS/LABA.

Wykres 3.

Rozpowszechnienie preparatów z grupy ICS/LABA (odsetek zrefundowanych dawek dziennych) w Polsce w latach 2010-2019 oraz ekstrapolacja na 2020 rok na podstawie informacji z bazy danych ikarpro.pl [14]



Niebieska ramka zaznaczono dane ekstrapolowane na 2020 rok.
Dane dotyczą wszystkich refundowanych wskazań preparatów ICS/LABA.

III. w ramach Analizy Ekonomicznej (AE):

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

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

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

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

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

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

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

Zapisy ustawy refundacyjnej dotyczące sposobu wyznaczania cen i marż leków zawierających więcej niż jedną substancję czynną nie precyzują, jak wyznaczyć koszt DDD dla substancji czynnej zawartej w takim leku, a w konsekwencji wybrać substancję o najwyższym koszcie DDD. Jednocześnie obliczenia analityków AOTMiT przedstawione w AWA dla leku Fostex® Nexthaler® [15] sugerują, że jako podstawę obliczeń należy przyjąć DDD dla składowej substancji czynnej o najmniejszej liczbie DDD w opakowaniu. Zgodnie z WHO DDD dla mometazonu furoinianu wynosi 400 µg, dla indakaterolu 150 µg, zaś dla glikopironium 44 µg (wartość wyrażona jako dawka dostarczona). Oznacza to, że w opakowaniu produktu Enerzair® Breezhaler® znajduje się 30 DDD indakaterolu, 12 DDD mometazonu furoinianu oraz 31 DDD glikopironium. W świetle powyższego dla preparatu Enerzair® Breezhaler® należałoby przyjąć liczbę DDD wyznaczoną na podstawie DDD dla mometazonu furoinianu – w opakowaniu preparatu zawarte byłoby wtedy 12 DDD.

W ramach tych samych obliczeń analitycy AOTMiT zwracają jednak uwagę, że dawki DDD dla leku złożonego nie należy wyznaczać bez odniesienia do zalecanego sposobu dawkowania tego leku, jak również składowych substancji czynnych. Należy zatem zauważyć, że stosowanie preparatu Enerzair® Breezhaler® zgodnie z DDD wyznaczonym dla mometazonu furoinianu (400 µg na dobę) skutkowałoby podawaniem pacjentowi 2,5 zalecanej dziennej dawki produktu Enerzair® Breezhaler® oraz odpowiednio 375 µg indakaterolu (285 µg dawki dostarczonej) i 125 µg glikopironium (115 µg dawki dostarczonej).

Zalecana dzienna dawka preparatu Enerzair® Breezhaler® wynosi jedno podanie, co odpowiada zalecanej dawce maksymalnej indakaterolu 150 µg (114 µg dawki dostarczonej) oraz zalecanej dawce maksymalnej glikopironium 50 µg (46 µg dawki dostarczonej). Oznacza to, że stosowanie preparatu Enerzair® Breezhaler® w dawce odpowiadającej dawce DDD wyznaczonej w oparciu o zawartą w preparacie ilość mometazonu furoinianu skutkowałoby przekroczeniem maksymalnej zalecanej dawki indakaterolu oraz glikopironium. W świetle wniosku przeprowadzonego przez analityków AOTMiT w analizie dla leku Fostex® Nexthaler® w takim przypadku DDD dla leku złożonego należy wyznaczyć na DDD dla składowej substancji czynnej o większej liczbie DDD w opakowaniu – w przypadku preparatu Enerzair® Breezhaler® indakaterolu (30 DDD) lub glikopironium (31 DDD).

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

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

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

3) Dotyczy uwagi „w modelu CUA nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów związanych z przerwaniem terapii”

W ramach analizy klinicznej wykazano, że ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii było porównywalne dla MF/IND/GLY vs FP/SAL + TIO oraz MF/IND/GLY vs FP/SAL. W związku z tym w analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych oraz przerywania leczenia. W kontekście braku istotnych różnic w omawianych aspektach, przyjęte założenia pozostają bez wpływu na wyniki analizy.

W modelu ekonomicznym istnieje możliwość uwzględnienia przerywania leczenia z dowolnej przyczyny (dane z badań ARGON i IRIDIUM zaimplementowane przez autorów modelu). Niemniej jednak wyniki dla tej opcji analizy nie odbiegają w sposób istotny od wyników analizy podstawowej.

2. *Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W analizie wnioskodawcy jako komparator przyjęto terapię wysokimi dawkami ICS/LABA (czyli substancje czynne z grupy ICS/LABA) w analizowanym wskazaniu. W dołączonym kalkulatorze dla analizy CUA wskazano roczny koszt tej terapii, natomiast nie wyszczególniono jakie leki wchodzi w jej skład i nie przedstawiono obliczeń tego kosztu.

Odp. Opis analizy ekonomicznej zostanie uzupełniony we wskazanym zakresie, a szczegółowe kalkulacje zostaną przedstawione w dołączonym pliku obliczeniowym.

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

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

Wyjaśnienie: W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad ICS/LABA + LAMA w analizie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wskazał, iż „w ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane porównujące interwencję z rozważanymi komparatorami. W związku z tym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków (...). W związku z tym w ramach analizy odstąpiono od wyznaczenia współczynników kosztów-użyteczności (CUR)”.

Należy podkreślić, iż zgodnie z art. 13 ust. 3 jeżeli analiza kliniczna (...) nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniu ARGON testowano hipotezę non-inferiority i nie wykazano w nim wyższości technologii wnioskowanej (terapia „nie gorsza”) nad komparatorem istnieje konieczność przeprowadzenia oszacowań wynikających z art. 13 ust. 3. Ponadto z uwagi na powyższe zapisy art. 13. ust. 3 istnieje konieczność przeprowadzenia

stosowanych obliczeń względem najtańszych leków z grupy 5 limitowej 199.3 oraz dla poszczególnych komparatorów: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM.

Odp. W analizie klinicznej wykazano, że terapia Enerzair® Breezhaler® jest terapią nie gorszą niż terapia FP/SAL w skojarzeniu z TIO, a zatem efekty zdrowotne uzyskiwane w przypadku stosowania terapii Enerzair® Breezhaler® są nie gorsze niż w przypadku stosowania niż terapia FP/SAL + TIO. Ze względu na brak wiarygodnych danych umożliwiających zróżnicowanie efektów porównywanych terapii konserwatywnie przeprowadzono CMA, zakładając brak różnic w skuteczności obu terapii. W takim przypadku (jednakowe efekty zdrowotne) poziom cen progowych względem współczynników CUR (w CCA) byłby identyczny jak względem kosztów (w CMA).

Analiza wrażliwości opracowana w ramach przedłożonej analizy ekonomicznej zawierała porównanie preparatu Enerzair® Breezhaler® z FP/SAL w skojarzeniu z TIO. W odpowiedzi na przedmiotową uwagę Agencji analizę ekonomiczną uzupełniono o porównania preparatu Enerzair® Breezhaler® z najtańszym preparatem z grupy ICS/LABA w skojarzeniu z TIO.

4. *Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach opisu założeń analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazano, iż „W badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej nie stwierdzono wystąpienia zgonów związanych z astmą. W związku z tym w analizie uwzględniono śmiertelność jak dla populacji ogólnej”. Parametr ten cechuje się znaczną niepewnością z uwagi na brak badań raportujących długofalowe efekty terapii z zastosowaniem produktu Enerzair. Tym samym zasadnym jest przetestowanie w ramach deterministycznej analizy wrażliwości alternatywnych wartości w zakresie śmiertelności wśród pacjentów z populacji docelowej.

Odp. Nie zidentyfikowano danych wskazujących na różnice w przeżyciu pacjentów poddawanych terapii porównywanymi interwencjami i w związku z tym przyjęto jednakową śmiertelność bez względu na stosowaną interwencję. W tym przypadku wpływ zmiany założeń dotyczących śmiertelności (jednakowej dla każdej interwencji) pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT, w modelu ekonomicznym dodano parametr umożliwiający modyfikację śmiertelności uwzględnionej w analizie (mnożnik śmiertelności), a dokument analizy uzupełniono o wyniki dla scenariusza zakładającego 1,5-krotnie wyższą śmiertelność pacjentów z astmą względem populacji ogólnej, w celu zobrazowania braku istotnego wpływu omawianego założenia na wyniki analizy. Wspomniany scenariusz uwzględniono wyłącznie w przypadku porównania z ICS/LABA (w przypadku porównania z ICS/LABA + LAMA (CMA) zmiana założeń dotyczących śmiertelności pozostaje bez wpływu na szacowane poziomy cen progowych).

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

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

Wyjaśnienie: Wnioskodawca przedstawił informację, iż produkt leczniczy Enerzair Breezhaler nie jest obecnie dostępny 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.

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

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

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie przejęcia rynku od innych nier refundowanych produktów dwuskładnikowych ICS/LABA.

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

- przede wszystkim pacjenci ze wskazaniem innym niż astma (stosujący ICS/LABA z powodu kaszlu niejasnego pochodzenia lub poinfekcyjnego oraz pacjenci leczeni „na próbę”),
- osoby nieubezpieczone w NFZ (obcokrajowcy oraz Polacy mieszkający na stałe zagranicą),
- pacjenci lekarzy nieposiadających umów z NFZ,
- pacjenci stosujący nier refundowany preparat Relvar® Ellipta®.

Proponowany zakres refundacji preparatu Enerzair® Breezhaler® jest węższy niż zakres refundacji preparatów ICS/LABA. W związku z powyższym pacjenci z astmą, którzy obecnie - pomimo dostępności szerokiego spektrum preparatów refundowanych - stosują nier refundowane preparaty ICS/LABA, najpewniej będą je stosować także w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Enerzair® Breezhaler®.

Potencjalnie możliwą sytuacją, w której prawdopodobna byłaby zamiana nier refundowanego leku z grupy ICS/LABA na preparat Enerzair® Breezhaler® w przypadku wprowadzenia jego refundacji w leczeniu astmy, byłoby stosowanie obecnie nier refundowanego preparatu Atecura® Breezhaler® lub Relvar® Ellipta® (jedyne obecnie dostępne leki podawane jednorazowo w ciągu dnia, a zatem o podobnej przewadze nad preparatami refundowanymi, które są podawane co najmniej dwa razy na dobę). Pacjenci leczeni tymi lekami mogliby zastosować w ich miejsce refundowany preparat Enerzair® Breezhaler® w przypadku wprowadzenia jego refundacji w terapii astmy (o ile spełnialiby kryteria refundacyjne dla Enerzair® Breezhaler®). [REDACTED]

W związku z tym pominięcie tych danych w obliczeniach pozostaje bez wpływu na wyniki analizy.

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

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

Odp. Wskazane braki zostaną uzupełnione, a niejasności doprecyzowane.

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

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

Ponadto, w analizach wnioskodawcy przyjęto, iż w przypadku objęcia refundacją preparatu Enerzair Breezhaler utworzona zostanie odrębna grupa limitowa, co wydaje się być podejściem zasadnym. Jednocześnie biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie refundacji w ramach grupy limitowej 199.4 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi podlega inny produkt z grupy ICS + LABA + LAMA, tj. lek Trimbrow w leczeniu podtrzymującym u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych, zasadnym jest również przedstawienie scenariusza kwalifikacji wnioskowanego produktu do wspólnej grupy limitowej z produktem Trimbrow. Należy zaznaczyć, iż leki wziewne np. z grupy ICS/LABA są obecnie finansowane w ramach wspólnych grup limitowych obejmujących zarówno leczenie astmy, jak i POChP.

Odp. 1) Dotyczy uwagi „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.”

Oszacowania liczebności populacji docelowej (pacjenci z astmą, u których terapia ICS/LABA w wysokich dawkach jest nieskuteczna) przeprowadzono z wykorzystaniem najlepszych dostępnych danych, uwzględniając kolejno zawężenie do:

- liczby pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA (dane NFZ),
- dorosłych pacjentów stosujących wysokie dawki ICS/LABA (dane NFZ),

- pacjentów z astmą wśród stosujących ICS/LABA (na podstawie Map Potrzeb Zdrowotnych i polskich danych literaturowych),
- pacjentów, u których leczenie jest nieskuteczne (na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów, ze względu na brak innych wiarygodnych danych).

W ten sposób wyznaczono realną liczebność populacji docelowej, tj. liczbę pacjentów, którzy w praktyce stosują leczenie i spełniają kryteria refundacyjne zdefiniowane dla Enerzair® Breezhaler®.

Przeprowadzenie wiarygodnych oszacowań w oparciu o dane epidemiologiczne, traktując jako punkt wyjściowy chorobowość astmy (ok. 2 mln osób w Polsce świadomych choroby wg danych przedstawionych w APD), wymagałoby również uwzględnienia powyższych danych. W innym wypadku (nieuwzględnienie faktycznego stopnia stosowania przez pacjentów zalecanych terapii astmy) oszacowana liczebność populacji docelowej byłaby z dużym prawdopodobieństwem znacznie przeszacowana.

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

2) Dotyczy uwagi „zasadnym jest również przedstawienie scenariusza kwalifikacji wnioskowanego produktu do wspólnej grupy limitowej z produktem Trimbow”

Refundacja preparatu Trimbow® obejmuje leczenie pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i odbywa się w ramach grupy limitowej 199.4 *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi w leczeniu podtrzymującym u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych* [16].

Biorąc pod uwagę, że wskazanie wnioskowane dla preparatu Enerzair Breezhaler (podtrzymujące leczenie astmy) jest istotnie różne od tego, w którym refundowany jest preparat Trimbow (POChP), nie jest spełnione kryterium wymienione w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy o refundacji [17]. Co więcej, analiza dotychczasowych decyzji refundacyjnych MZ wskazuje, że do tej pory wspólne wskazanie refundacyjne było głównym kryterium włączania różnych produktów do wspólnej grupy limitowej. W szczególności nie odnaleziono żadnych przypadków, w których do danej grupy limitowej dołączono by lek z innym wskazaniem niż te już finansowane w ramach tej grupy.

V. w ramach Analizy Racjonalizacyjnej (AR)

1. AR zawiera nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7. ust. 1 pkt 3).

Wyjaśnienie: W analizie wskazano, iż oszczędności NFZ wynikać będą z 10% obniżenia realnych cen dla wybranych leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych. Jednocześnie nie podano uzasadnienia dla przyjęcia powyższego założenia.

Odp. [REDACTED]

VI. w ramach wskazania źródeł danych

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

Wyjaśnienie: W analizach wykorzystano dane z materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę lub deklarowanych jako dostępne na stronie wnioskodawcy, niemożliwa jest jednak weryfikacji tych informacji ze względu na błędny link podany w bibliografii dot. m.in. raportu Novartis do badania ARGON: (2020) Multicenter, 7 Partially-Blinded, Randomized, 24-Week, Parallel-Group, Non-Inferiority, Open-Label Active Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of QVM149 With a Free Triple Combination of Salmeterol/Fluticasone plus Tiotropium in Patients With Uncontrolled Asthma (CQVM149B2306), raport Novartis do badania IRIDIUM: A multicenter, randomized, 52-week, double-blind, parallelgroup, active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with QMF149 in patients with asthma (CQVM149B2302). Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet powołuje się na wyniki badań PrimoTinA1 i PrimoTinA2, jednak nie przedstawiono ich danych bibliograficznych.

Odp.:

Pliki pdf. do ww. raportów z badań klinicznych firmy Novartis, tj. do badania ARGON i IRIDIUM zostaną przekazane AOTMiT.

Uzupełniona zostanie także referencja bibliograficzna dla badań PrimoTinA1 i PrimoTinA2, a ww. badania przekazane w postaci pliku pdf.

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

VII. Wyjaśnienie: Biorąc pod uwagę, iż w oszacowaniach wpływu na budżet wykorzystano opinie ekspertów, należy przedstawić ich dane osobowe oraz treść wypełnionych ankiet.

Odp. Wskazane braki zostaną uzupełnione.

Z poważaniem:

Cezary Głogowski
Dyrektor Działu Refundacji i Polityki Cenowej

Bibliografia:

1. (2020) Informacja PBAC w sprawie odmowy wydania rekomendacji dla produktu Enerzair® Breezhaler®. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/deferrals-07-2020.pdf> https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files_batch_2/indacaterol-glycopyrronium-mometasone-psd-july-2020.pdf.
2. (2020) Rekomendacja finansowa CADTH w sprawie Enerzair® Breezhaler®. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0645%20Enerzair%20Breezhaler%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%2026%2C%202020_for%20posting.pdf.
3. (2021) Informacja HAS w sprawie przeniesienia spotkania dotyczącego oceny zasadności finansowania produktu Enerzair® Breezhaler®. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234875/fr/ordre-du-jour-ct-03-02-2021.
4. (2020) Rekomendacja finansowa ZIN w sprawie Enerzair® Breezhaler®. Dostęp: <https://english.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl-eng/documents/reports/2020/09/24/gvs-assessment-of-indacaterol-glycopyrronium-mometasone-enerzair-breezhaler/GVS+assessment+of+indacaterol-glycopyrronium-mometasone+%28Enerzair%C2%AE+Breezhaler%C2%AE%29.pdf>.
5. (2020) Rekomendacja finansowa NCPE w sprawie Enerzair® Breezhaler®. Dostęp: <http://www.ncpe.ie/drugs/indacaterol-glycopyrronium-mometasone-furoate-enerzair-hta-id-20023/>.
6. 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.
7. (2020) Ankiety eksperckie [dane poufne].
8. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, Gupta P, Bostel S, Fucile S, Conde LG, Pfister P. (2020) Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir. Med.* 170:106021.
9. 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.
10. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeyer L, Khurana S, Knight S, McDonald VM, Morgan RL, Ortega VE, Rigau D, Subbarao P, i in. (2019) Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur. Respir. J.* <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2019/09/19/13993003.00588-2019.full.pdf>.
11. Minister Zdrowia. (2011) Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>.
12. Kerstjens H, Maspero J, Chapman K. (2020) Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol–glycopyrronium versus mometasone–indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir.* 8(10):1000–1012.
13. NFZ. (2020) NFZ o zdrowiu. Astma. Dostęp: https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf.
14. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (19.12.2016).
15. Analiza weryfikacyjna - Wniosek o objęcie refundacją leku Fostex Nexthaler (beklometazon i formoterol) we wskazaniu: astma. AOTMiT 2014 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/235/AWA/235_AWA_OT_4350_40_Fostex_Nexthaler_astma_2014.11.28.pdf (15.2.2021).
16. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
17. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (7.9.2020).

Otrzymują:

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