



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium  
bromek + mometazonu fuoinian) 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  
wziwnym podawanym w dużych dawkach, u których  
wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie  
astmy w poprzednim roku**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.3.2021

Data ukończenia: 25 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

<b>ACQ</b>	Asthma Control Questionnaire
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane ( <i>ang. adverse event</i> )
<b>AER</b>	średnia roczna częstość zaostrzeń ( <i>ang. Annualized Exacerbations Rate</i> )
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>AQLQ-S</b>	kwestionariusz do oceny jakości życia ( <i>ang. Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire</i> )
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>bd</b>	brak danych
<b>BDP/FOR</b>	beklometazon i formoterol
<b>BTS</b>	British Thoracic Society
<b>BUD/FOR</b>	budezonid i formoterol
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności ( <i>ang. confidence interval</i> )
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów
<b>CVZ</b>	College Voor Zorgverzekeringen
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	zdefiniowana dawka dobową ( <i>ang. Defined Daily Dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DPI</b>	inhalator proszkowy jednodawkowy ( <i>ang. dry powder inhaler</i> )
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>ang. European Medicines Agency</i> )
<b>FAS</b>	populacja obejmująca pacjentów z kompletnymi danymi ( <i>ang. full analysis set</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>ang. Food and Drug Administration</i> )
<b>FeNO</b>	badanie poziomu tlenu azotu w powietrzu wydychanym
<b>FEV1</b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa ( <i>ang. Forced expiratory volume in 1 second</i> )
<b>FP/SAL</b>	flut kazonu propionian i salmeterol
<b>FVC</b>	natężona pojemność życiowa ( <i>ang. Forced vital capacity</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GINA</b>	Global Initiative for Asthma
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	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
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długodziałający $\beta$ 2-agonista/beta-2 mimetyk (ang. <i>long-acting <math>\beta</math>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> )
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> )
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i> )
PKB	produkt krajowy brutto
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

<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UPRL</b>	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO UMC</b>	WHO Uppsala Monitoring Centre

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe.....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej.....</b>	<b>29</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	48
4.3.	Komentarz Agencji.....	49
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>52</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	65
5.4.	Komentarz Agencji.....	65
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet .....</b>	<b>69</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	74
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	76
6.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	77
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji.....	78
6.3.	Komentarz Agencji.....	78
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....</b>	<b>80</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>81</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....</b>	<b>82</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>84</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>86</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....</b>	<b>90</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>94</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła .....</b>	<b>95</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>97</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.01.2021  
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLR.4500.1374.2020

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

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

Wnioskowane wskazanie:

- leczenie podtrzymujące 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
- 

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- 
- 

Analizy załączone do wniosku:

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

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

Pismem z dnia 15 stycznia 2021 r., znak PLR.4500.1374.2020 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 2021 r., poz. 523.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Enerzair 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: 0761342104459

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 5 lutego 2021 r., znak OT.4430.3.2021.2.KO Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25 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:

- [REDACTED], [REDACTED]
- [REDACTED], [REDACTED]
- [REDACTED], Enerzair® Breezhaler® w leczeniu astmy oskrzelowej - analiza ekonomiczna, wersja 2.00, HTA Consulting, Kraków, listopad 2020
- [REDACTED], Enerzair® Breezhaler® w leczeniu astmy oskrzelowej - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 2.00, HTA Consulting, Kraków, listopad 2020
- [REDACTED], Enerzair® Breezhaler® w leczeniu astmy oskrzelowej – analiza racjonalizacyjna, wersja 2.00, HTA Consulting, Kraków, listopad 2020
- [REDACTED], Uzupełnienia wymagań minimalnych z dnia 25.02.2021 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 114 mcg + 46 mcg + 136 mcg, 30, kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421044596
<b>Kod ATC</b>	R03AL12*
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami
<b>Substancja czynna</b>	indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem (LABA) i kortykosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to inhalacja jednej kapsułki raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka to 114 µg/46 µg/136 µg raz na dobę. 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.
<b>Droga podania</b>	Podanie wziewne Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora dołączonego do każdego nowego opakowania.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Produkt leczniczy Enerzair Breezhaler to skojarzenie indakaterolu, długo działającego agonisty receptora beta2-adrenergicznego (ang. long-acting beta2-adrenergic agonist, LABA), glikopironium, długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (ang. long-acting muscarinic receptor antagonist, LAMA) i mometazonu furoinianu, czyli syntetycznego kortykosteroidu wziewnego (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 (cyklicznego AMP), co powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli. 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. 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>Glikopironium</u></p> <p>Glikopironium działa przez blokowanie zwięzającego oskrzela działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie dróg oddechowych. Glikopironium bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo. W badaniach wiązania kompetycyjnego glikopironium bromek wykazywał 4- do 5-krotnie większą selektywność w stosunku do ludzkich receptorów M3 i M1 niż do ludzkiego receptora M2. Glikopironium bromek charakteryzuje się szybkim początkiem działania, czego dowodem były kinetyczne parametry asocjacji/dysocjacji w obrębie receptorów oraz początek działania po inhalacji leku obserwowany w badaniach klinicznych. Długi czas działania leku można częściowo przypisać utrzymywaniu się stężenia substancji czynnej w płucach, co znajduje odzwierciedlenie w przedłużonym okresie półtrwania glikopironium w fazie końcowej po wziewnym podaniu przez inhalator w odróżnieniu od okresu półtrwania po podaniu dożylnym.</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 in vitro 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,</p>

	IL-6 i TNF-alfa. Jest także silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów i wytwarzania przez Th2 cytokin IL-4 i IL-5 w ludzkich limfocytach T CD4+.
--	--

Źródło: ChPL Enerzair Breezhaler data dostępu 15.02.2021 r.

\* [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=R03AL12](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03AL12)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1438/001-005 03 lipca 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Enerzair Breezhaler jest wskazany do stosowania 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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Enerzair Breezhaler data dostępu 15.02.2021 r.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Enerzair Breezhaler nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyn ku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem (LABA) i kortykosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Enerzair Breezhaler (mometazon furoinian, indakaterol i glikopironium) obejmuje leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem (LABA, Long-acting  $\beta$ 2 Agonist) i kortykosteroidem wziewnym (ICS, Inhaled Corticosteroids) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Enerzair Breezhaler.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt Enerzair Breezhaler, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany ze środków publicznych w ramach [REDAKTOWANO]. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji, tj. miesięczny koszt terapii tym lekiem, przy uwzględnieniu 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, wynoszącego w 2021 r. 2800 PLN.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla wnioskowanej technologii [REDAKTOWANO], co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. W uzasadnieniu wskazano, iż obecnie brak jest innych produktów z grupy leków złożonych ICS/LABA/LAMA refundowanych w leczeniu astmy. Jedyny obecnie refundowany preparat z grupy leków złożonych ICS/LABA/LAMA tj. produkt Trimbrow, jest finansowany dla pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Ponadto, w oparciu o wyniki analizy klinicznej, wskazano na dodatkowy efekt zdrowotny wynikający ze stosowania produktu Enerzair w porównaniu do FP/SAL w wysokich dawkach (grupa ICS/LABA), stanowiącej terapię o najbardziej zbliżonym mechanizmie działania obecnie refundowaną w leczeniu astmy, co ma wykluczać możliwość kwalifikacji produktu Enerzair Breezhaler do wspólnej grupy limitowej z produktami ICS/LABA. Przyjęto, iż porównanie z FP/SAL jest reprezentatywne dla wszystkich leków z grupy ICS/LABA, ze względu na najwyższy poziom rozpowszechnienia w tej grupie leków.

Jednocześnie należy zauważyć, iż w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wykazano przewagę produktu Enerzair w porównaniu jedynie do schematu FP/SAL. Nie przedstawiono danych klinicznych pozwalających wnioskować o przewadze ocenianej interwencji wobec innych obecnie refundowanych ICS/LABA w wysokich dawkach, tj. BUD/FORM, BDP/FORM, powołując się na wytyczne kliniczne sugerujące ich porównywalność.

#### Proponowana cena i [REDAKTOWANO]

Zaproponowana cena zbytu netto (CZN) leku Enerzair Breezhaler wynosi [REDAKTOWANO]

## 3.2. Problem zdrowotny

#### Definicja i klasyfikacja

##### ICD-10 J45 – astma oskrzelowa

Astma należy do chorób heterogennych, zwykle charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem dolnych dróg oddechowych. Definiowana jest przez zespół objawów ze strony dróg oddechowych takich jak duszności, świsty, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, objawy te mogą zmieniać się w czasie, tak jak ich stopień nasilenia. Towarzyszy im zmienne ograniczenie wydechowego przepływu powietrza, które z czasem może stać się trwałe.

Chorobę można podzielić m.in. ze względu na fenotyp, stopień nasilenia czy jej etiologię.

Klasyfikacji astmy ze względu na stopień nasilenia choroby dokonuje się retrospektywnie w zależności od poziomu leczenia wymaganego do kontrolowania objawów i zaostrzeń u pacjentów. Nasilenie astmy może się zmieniać na przestrzeni miesięcy i lat. W wytycznych GINA wyróżniono 3 poziomy nasilenia astmy: łagodną, umiarkowaną i ciężką, które do kontroli objawów choroby wymagają stosowania leczenia odpowiednio w: 1 - 2. stopniu, 3. stopniu oraz 4-5. stopniu.

**Tabela 5. Klasyfikacja astmy ze względu na stopień nasilenia**

Stopień nasilenia astmy	Wymagany stopień leczenia	Definicja
Łagodny	1-2	Astma dobrze kontrolowana za pomocą stosowanego doraźnie ICS-formoterol lub za pomocą leku podtrzymującego o niskiej intensywności, takiego jak: niska dawka ICS, LTRA lub kromony
Umiarkowany	3	Astma dobrze kontrolowana np. za pomocą niskiej dawki ICS-LABA
Ciężki	4-5	Astma, która pozostaje niekontrolowana pomimo maksymalnej optymalizacji leczenia, stosowania się do zaleceń lekarza oraz leczenia czynników przyczyniających się do występowania objawów choroby lub astma, charakteryzująca się pogorszeniem objawów astmy obserwowanym w momencie deeskalacji terapii wysokimi dawkami ICS-LABA
Astma niekontrolowana		Astma charakteryzująca się słabą kontrolą objawów (konieczność częstego stosowania leczenia doraźnego, ograniczona aktywność, przebudzenia w nocy) i/lub astma z zaostrzeniami występującymi $\geq 2$ razy na rok, które wymagają stosowania OCS lub z ciężkimi zaostrzeniami występującymi $\geq 1$ raz na rok, które wymagają hospitalizacji

Źródło: GINA 2020

## Epidemiologia

Astma stanowi jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie NFZ, na podstawie danych GDB (*ang. Global Burden of Disease*) współczynnik chorobowości na astmę w 2017 r. w Polsce wynosił 4 917 na 100 000 osób, czyli 1,9 mln osób, a wskaźnik umieralności wynosił 12 osób na 1 mln ludności. Liczba osób chorych w Polsce w 2017 była niższa niż w 1990 roku, w przypadku kobiet różnica wyniosła 37,4 tys. (spadek o 3,5%), a w przypadku mężczyzn 151,6 tys. (spadek o 15%). Uwzględniając dane epidemiologiczne z Europy liczba osób w Polsce z astmą może sięgać około 4 mln. Osoby poniżej 18. roku życia stanowią, aż 31,4% populacji chorych, a największą liczbę rozpoznani stwierdza się w grupie wiekowej 6–10 lat.

W badaniu prowadzonym w ramach programu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) wykazano, że *spośród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do programu, u których lekarze w programie ECAP zdiagnozowali astmę, jedynie 30% pacjentów miało ją wcześniej stwierdzoną. Oznacza to, że skala nie do rozpoznania może sięgać nawet 70%.*

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych GINA 2020 u 17% pacjentów obserwowana jest trudna do leczenia postać astmy, są to pacjenci, u których zastosowano leczenie stopnia 4.-5. i dodatkowo występuje u nich słaba kontrola objawów choroby. Z tej grupy ok. 3-10% pacjentów są to pacjenci z astmą ciężką. Z danych przedstawionych w Stanowisku ekspertów PTA i PTCHP z 2020 r. wynika, że odsetek pacjentów z ciężką postacią astmy, w przebiegu której odpowiedź na leczenie jest niedostateczna, a zaostrzenia mogą występować nawet do kilkunastu razy w ciągu roku może dotyczyć około 5% chorych.

Źródło: Śliwiński 2020, NFZ 2020, Samoliński 2014

## Etiologia i patogeneza

Astma jest przewlekłym stanem zapalnym prowadzącym do zwiększonej reaktywności oskrzeli oraz zmniejszonej czynności płuc. W proces ten zaangażowane są komórki stanu zapalnego (limfocyty T, komórki tuczne) oraz uwalniane przez nie mediatory (immunoglobuliny, cytokiny, interleukiny), które przyczyniają się do powstawania objawów choroby.

W przypadku astmy alergicznej, która dotyczy zwłaszcza dzieci i młodych dorosłych, u podłoża leżą mechanizmy IgE zależne. U chorych na astmę alergiczną kontakt z alergenem prowadzi bezpośrednio do wczesnej fazy alergicznej, zainicjowanej przez związanie antygenu ze swoistymi przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów. Wówczas dochodzi do uwolnienia mediatorów (m.in. histaminy, enzymów prostaglandyny D<sub>2</sub>, heparyny) z ziarnistości tych komórek oraz wytwarzanych de novo (leukotrienów, cysteinylowych, prostaglandyny D<sub>2</sub>, adenozyne). Bezpośrednim efektem działania powyższych mediatorów jest obturacja oskrzeli.

Patomechanizm astmy niealergicznej nie został całkowicie zbadany, przez co brakuje wiedzy na ten temat. Możliwym jest, że ta postać astmy jest w jakiś sposób związana z procesem immunologicznym wyzwalanym przez zakażenia wirusowe lub bakteryjne. Obrazy zarówno astmy alergicznej jak i niealergicznej są bardzo do siebie zbliżone. Nabłonek oskrzeli, pomimo oczywistej funkcji bariery fizjologicznej, aktywnie uczestniczy w zapaleniu oskrzeli poprzez produkcję dużej liczby cytokin i chemokin. Dodatkowo konstytuowanie komórki ściany dróg oddechowych wydzielają zbliżone duże ilości cytokin i czynników wzrostowych, przyczyniając się do przewlekłej reakcji zapalnej. Uszkodzenie nabłonka oskrzeli prowadzi do pobudzenia procesów naprawczych, czego wynikiem są zmiany strukturalne i czynnościowe.

W literaturze wykazano wiele czynników stwarzających bezpośrednie zagrożenie wystąpienia astmy. Do głównych czynników osobniczych zaliczyć można: predyspozycje genetyczne (takie jak atopia czy reaktywność oskrzeli), płęć żeńska (wśród osób dorosłych) oraz męska (u dzieci), rasa czarna i otyłość. Wśród czynników środowiskowych wyróżnia się alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń, alergeny środowiska zewnętrznego, czynniki uczulające znajdujące się w miejscu pracy, dym tytoniowy, zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego, syndrom chorego domu, przebyte we wczesnych latach życia choroby wirusowe.

Źródło: OT.4331.25.2018

### Obraz kliniczny

Objawy astmy mają zmienny charakter, często ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia, dodatkowo poza epizodami napadów i zaostrzeń, mogą w ogóle nie występować.

Do objawów podmiotowych astmy zalicza się:

- duszność – jest to podstawowy objaw choroby, głównie dot. duszności wydechowej, charakteryzuje się napadowym i zmiennym nasileniem, może występować samoistnie lub po ekspozycji na czynniki wyzwalające, a ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia,
- duszność w postaci ściskania w klatce piersiowej,
- świszczący oddech,
- kaszel – suchy, napadowy, najczęściej towarzyszy mu duszność, może występować również jako jedyny objaw, jednak u dorosłych sytuacja taka występuje rzadko,
- u chorych na astmę alergiczną mogą współwystępować objawy innych chorób alergicznych, najczęściej alergicznego nieżytu nosa,

Objawy przedmiotowe stwierdza się głównie w okresie objawowym choroby i dotyczą one objawów osłuchowych takich jak świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), furczenia, wydłużony wydech. W bardzo ciężkim zaostrzeniu choroby mogą w ogóle nie występować, stwierdza się wtedy cechy tzw. cichej klatki piersiowej. U pacjentów z zaostrzeniem astmy można też obserwować pracę dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardię.

Źródło: Szczeklik 2017

### Rokowanie

Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli się rozpoczyna w wieku dorosłym, 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.

Źródło: Niżankowska-Mogilnicka 2020

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad niniejszą analizą pozyskano dane NFZ za lata 2018 – 2020 z których wynika, że liczba pacjentów dorosłych z astmą oskrzelową (liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J45) kształtuje się na poziomie ok. 240 tys. – 230 tys. rocznie (dane za lata 2018-2020). Jednocześnie pacjenci z rozpoznaniem astmy i współistniejącej przewlekłej obturacyjnej chorób stanowią ok. 18-19% powyższej populacji.

Liczba dorosłych pacjentów, którzy zrealizowali receptę na preparaty ICS/LABA w jednym czasie (w odstępie tygodnia) wyniosła w 2018 r. ok. 172 tys. osób, a w roku 2019 ok. 197 tys. osób. 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.

**Tabela 6. Wielkość populacji pacjentów z astmą wg kodu ICD-10: J45 na podstawie danych NFZ**

Parametr \ Rok	2018	2019	2020*
<b>Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J45</b>			
liczba pacjentów > 17 r.ż.	238 766	233 713	124 196
<b>Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: J45 oraz J44 (astma oskrzelowa ze współistniejącą POChP)</b>			
liczba pacjentów > 17 r.ż.	41815	44511	20175

Parametr \ Rok	2018	2019	2020*
<b>Liczba pacjentów <u>dorosłych</u> z rozpoznaniem ICD-10: J45, u których zrefundowano produkty:</b>			
ICS/LABA wysokich dawkach	172182	196681	124480
ICS/LABA w wysokich dawkach + TIO	483	460	268
ICS/LABA w wysokich dawkach + GKS	1157	1286	532
ICS/LABA w wysokich dawkach + montelukast	1044	1378	977
ICS/LABA w wysokich dawkach + montelukast + TIO	1300	1542	1042
ICS/LABA + teofilinum	1093	1226	622

\* 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 7. 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. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 65 000	ok. 65 000	<i>Publikowane dane epidemiologiczne z Europy wskazują, że w Polsce choruje ok. 4 mln osób, chociaż dane statystyczne dostępne w NFZ identyfikują ok. 2,2 mln pacjentów z rozpoznaną astmą</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 4500	ok. 4000	<i>Brak wiedzy</i>
Odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 90% (58 500)*	ok. 10% (6500)	ok. 7% chorych na astmę (154 000)*

\* oszacowane przez analityków Agencji na podstawie podanych odsetków

### Komentarz analityków Agencji:

W opinii ekspertów klinicznych, prof. E. Czarnobilskiej oraz prof. K. Jahnz-Różyk obecna liczba chorych w Polsce w ocenianym wskazaniu wynosi ok. 65 tys. Natomiast prof. L. Mastalerz przytoczyła dane dotyczące wszystkich pacjentów ze zdiagnozowaną astmą, których w Polsce jest ok. 2,2 mln (wg danych NFZ).

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. 6,5 tys. do ok. 154 tys. 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](http://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 20 lutego 2021 r. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych z ostatnich 5 lat.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 6 dokumentów dotyczących leczenia 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 przypadku braku osiągnięcia odpowiedniej kontroli choroby pomimo stosowania wysokich dawek ICS-LABA zalecanie jest zastosowanie terapii dodatkowych takich jak: tiotropium (wytyczne NICE 2021, GINA 2020, PTA 2019, BTS/SIGN 2019, ERS/ATS 2019), teofilina (NICE 2021, BTS/SIGN 2019), leków z grupy LTRA, jeśli nie wdrożono wcześniej (wytyczne BTS/SIGN 2019) oraz azytromycyny (GINA 2020). Ponadto, u pacjentów po ocenie fenotypu i braku kontroli astmy przy stosowaniu leczenia 4. i 5. stopnia rekomendowane jest zastosowanie leków biologicznych tj. omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab (GINA 2020, PTA 2019, ERS/ATS 2019, BTS/SIGN 2019) lub dupilumab (GINA 2020, ERS/ATS 2019).

Jako ostatnią opcję leczenia wytyczne wymieniają dodanie do terapii doustnych kortykosteroidów. W wytycznych GINA 2020 podkreślono, iż terapia ta często związana jest ze znacznymi skutkami ubocznymi i powinna być wdrażana po wykluczeniu innych czynników przyczyniających się do słabej kontroli choroby, a także wykluczeniu innych terapii dodanych, w tym leków biologicznych, o ile są dostępne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTA 2020 (polskie)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili informacje o istnieniu konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>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</b></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>Wyniki badań klinicznych (IRIDIUM oraz ARGON) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo połączenia indakaterol/glikopironium/mometazon, potwierdzają zasadność stosowania wziewnej terapii trójskładnikowej, podawanej z jednego systemu inhalacyjnego, u pacjentów, którzy nie uzyskują kontroli objawów astmy przy zastosowaniu tylko wysokich dawek wGKS w połączeniu z LABA.</i></p> <p><i>Siła zaleceń: nie dotyczy</i></p>
<p><b>PTA 2019 (polskie)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnozy i terapii astmy oskrzelowej trudnej do kontroli o ciężkim nasileniu (zalecenia oparte na wytycznych GINA 2018).</b></p> <p>W przypadku braku kontroli choroby po zastosowaniu terapii rekomendowanych 4. stopnia wg zaleceń GINA (tj. co najmniej umiarkowane lub wysokie dawki ICS+LABA) pacjent powinien zostać skierowany do specjalistycznego ośrodka w celu oceny zasadności włączenia dodatkowego leczenia.</p> <p>Proponowane schematy terapii dodatkowej obejmują: <b>tiotropium (LAMA), anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) czy przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi IL-5 (benralizumab).</b> Innymi metodami są schematy leczenia oparte na liczbie eozynofiliów w płwocinie i termoplastyka oskrzeli.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jako ostatnią opcję leczenia rozważa się dodanie <b>doustnych kortykosteroidów</b> (<math>\leq 7,5</math> mg /dobę) prednizonu lub odpowiednika. Kolejność zalecanych metod intensyfikacji terapii jest jasna i wynika bezpośrednio ze znacznego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywoływanych doustnych kortykosteroidami.</p> <p><i>Siła zaleceń: nie dotyczy</i></p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>GINA 2020</b> <b>(międzynarodowe)</b> <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia i zapobiegania astmie u pacjentów dorosłych</b></p> <p>W wytycznych przedstawiono postępowanie w leczeniu <b>5. stopnia</b> osób, u których obserwuje się przetrwanie objawów lub zaostrzenie choroby pomimo dobrej techniki inhalacji oraz przestrzegania zaleceń leczenia 4. stopnia (zalecenia te dot. stosowania ICS w niskiej dawce lub ICS w średniej dawce z LABA, jeżeli to konieczne można dodać również lek z grupy SABA (betamimetyki wziewne krótkodziałające: sa butamol (albuterol) lub terbutalina). Proponowane schematy terapii 5. stopnia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wysokie dawki ICS+LABA</b> - skojarzenie wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów oraz betamimetyków wziewnych długodziałających, może być rozważane u dorosłych i osób dorastających, niemniej jednak zwiększenie dawek wziewnych kortykosteroidów generalnie wiąże się z niewielką dodatkową korzyścią (poziom dowodów: A), zwiększa się natomiast ryzyko skutków ubocznych. Wysokie dawki są rekomendowane tylko na okres 3-6 miesięcy, w przypadku gdy kontrola astmy nie może być osiągnięta poprzez zastosowanie ICS w średnich dawkach w skojarzeniu z LABA i/lub z zastosowaniem trzeciego leku (np. lek przeciwleukotrienowy (LTRA)) lub teofiliny o przedłużonym uwalnianiu (metyloksantyny) (poziom dowodów: B),</li> <li>• dodanie do ICS/LABA: <b>tiotropium (LAMA, długodziałający antagonist receptorów muskarynowych)</b> – u pacjentów w wieku <math>\geq 6</math> lat, u których astma nie jest dobrze kontrolowana poprzez skojarzenie ICS+LABA, daje pewną poprawę funkcji płuc (poziom dowodów: A),</li> <li>• dodanie do średnich lub wysokich dawek ICS/LABA: <b>azytromycyny</b> – zalecane u pacjentów dorosłych z przetrwałymi objawami astmy pomimo stosowania umiarkowanych/wysokich dawek ICS-LABA, zmniejsza liczbę zaostrzeń astmy eozynofilowej i nieeozynofilowej oraz poprawia jakość życia pacjentów (poziom dowodów: B),</li> <li>• po ocenie fenotypu i braku kontroli astmy przy zastosowaniu leczenia 4. i 5. stopnia dodanie:       <ul style="list-style-type: none"> <li>– leku skierowanego przeciwko immunoglobulinie E (<b>omalizumab</b>) – u pacjentów <math>\geq 6</math> r.ż. z umiarkowaną lub ciężką postacią astmy alergicznej, która nie jest kontrolowana poprzez leczenie 4-5. stopnia wg GINA (poziom dowodów: A),</li> <li>– leku skierowanego przeciwko interleukinie 5/przeciwko receptorowi dla interleukiny 5 (w wytycznych wymieniono: <b>mepolizumab (<math>\geq 6</math> r.ż.), reslizumab (<math>\geq 18</math> r.ż.) i benralizumab (<math>\geq 12</math> r.ż.)</b>) – u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niekontrolowaną przy zastosowaniu leczenia 4-5 stopnia wg GINA (poziom dowodów: A),</li> <li>– leku skierowanego przeciwko receptorowi dla interleukiny 4 (<b>dupilumab</b>) – u pacjentów <math>\geq 12</math> r.ż. z ciężką astmą typu 2 lub wymagających leczenia podtrzymującego doustnymi kortykosteroidami (poziom dowodów: A),</li> </ul> </li> <li>• leczenie oparte o wyniki badania plwociny – u dorosłych pacjentów z przetrwałymi objawami astmy i/lub zaostrzeniami astmy pomimo stosowania wysokich dawek (ICS) kortykosteroidów wziewnych lub leczenia skojarzonego (ICS-LABA) kortykosteroid wziewny i betamimetyk wziewny, długodziałający, leczenie może być <b>dopasowane w oparciu o poziom eozynofili w plwocinie (&gt;3%). W ciężkiej postaci astmy takie postępowanie prowadzi do zredukowania liczby zaostrzeń i/lub zmniejszenia dawek (ICS) wziewnych kortykosteroidów (poziom dowodów: A),</b></li> <li>• <b>termoplastyka oskrzeli</b> – może być rozważana u niektórych pacjentów z ciężką postacią astmy (poziom dowodów: B),</li> <li>• dodanie do leczenia niskich dawek kortykosteroidów doustnych (<b>OCS</b>) – może być skuteczne u niektórych osób dorosłych z ciężką postacią astmy (poziom dowodów: D) ale często związane jest ze znacznymi skutkami ubocznymi (poziom dowodów: A). Powinno więc być rozważone tylko u osób dorosłych ze słabą kontrolą objawów astmy i/lub częstymi jej zaostrzeniami, w przypadku prawidłowej techniki wykonywanych inhalacji oraz przestrzegania zaleceń leczenia 4. stopnia wg GINA oraz po wykluczeniu innych czynników przyczyniających się do słabej kontroli choroby oraz wykluczeniu innych terapii dodanych, w tym leków biologicznych o ile są dostępne i o ile na nie stać pacjenta.</li> </ul> <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>Poziom dowodów:</i> <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> <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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>C – dowody pochodzą z badań nierandomizowanych/obserwacyjnych. D – opinia panelu ekspertów.</p>
<p><b>ERS/ATS 2019</b> <b>(europejskie/ amerykańskie)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy członkowie panelu ujawnili swoje konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia ciężkiej postaci astmy. Panel ekspertów sugeruje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zastosowanie terapii <b>anty-IL5 (mepolizumab, reslizumab i benralizumab)</b> jako terapii dodanej (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). Wynik eozynofilii we krwi na poziomie <math>\geq 150/\mu\text{l}</math>, może być sygnałem do rozpoczęcia terapii anty-IL5, u pacjentów dorosłych z ciężką astmą i wcześniejszymi zaostrzeniami choroby. (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska). Wartość eozynofilii we krwi na poziomie <math>\geq 260/\mu\text{l}</math> u pacjentów z astmą alergiczną <math>&gt; 12</math> r.ż., może wskazywać na wyższe prawdopodobieństwo, że zastosowanie leczenia anty-IgE odniesienie większe korzyści. (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska),</li> <li>wynik FeNO na poziomie <math>\geq 19,5</math> ppb może służyć do zidentyfikowania pacjentów <math>&gt; 12</math> r.ż. z ciężką alergiczną postacią astmy, u których zastosowanie terapii anty-IgE przyniesie większe korzyści z leczenia. (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska);</li> <li>Dla dzieci, młodych dorosłych i dorosłych pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą, pomimo zastosowania zaleceń 4. i 5. stopnia ścieżki terapeutycznej według zaleceń GINA lub pomimo zastosowania terapii stopnia 5. Według NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program), panel ekspertów rekomenduje <b> dodanie do terapii tiotropium (LAMA)</b>. (siła rekomendacji: silna; jakość dowodów: umiarkowana),</li> <li>podjęcie próby <b>leczenia makrolidami</b> w celu zmniejszenia zaostrzenia objawów astmy u dorosłych pacjentów, u których pomimo zastosowania leczenia zgodnie z 5. stopniem ścieżki terapeutycznej według GINA/NAEPP, u pacjenta występują nadal uporczywe symptomy lub choroba jest niekontrolowana. Panel ekspertów sugeruje, aby nie stosować przewlekle leczenia makrolidami u dzieci i młodzieży z ciężką niekontrolowaną astmą. (siła rekomendacji: warunkowa; jakość dowodów: niska),</li> <li>zastosowanie <b>dupilumabu</b> 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).</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów:</u> Oceny dotyczące jakości dowodów były dokonywane przez członków Task Force i zostały zatwierdzone przez Metodologów z European Respiratory Society.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> Silna - wydana w przypadku, kiedy panel ekspertów był pewny, że korzyści z leczenia przewyższają niepożądane skutki leczenia (lub odwrotnie w przypadku rekomendacji przeciwko stosowaniu jakiegokolwiek interwencji), Warunkowa - wydana w przypadku, kiedy panel ekspertów nie był pewien czy korzyści z zastosowanego leczenia przeważają nad niepożądanymi skutkami leczenia. (lub odwrotnie w przypadku rekomendacji przeciwko stosowaniu jakiegokolwiek interwencji). Powody braku pewności mogły być następujące: niska lub bardzo niska jakość dowodów naukowych, lub też populacja w danym badaniu nie spełniała w sposób jednoznaczny kryteriów ciężkiej astmy wg ERS/ATS</p>
<p><b>NICE 2021</b> <b>(brytyjskie)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dla pacjentów bez kontroli choroby przy obecnie stosowanym leczeniu. Opis wytycznych ograniczono do zaleceń dotyczących populacji dorosłych (w wieku 17 lat i starszych)</b></p> <p>Jeśli astma nie jest dobrze kontrolowana przy stosowaniu umiarkowanej dawki ICS w skojarzeniu z LABA ((jako schemat MART lub schemat ze stałą dawką)), z lub bez LTRA, należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwiększenie ICS do wysokiej dawki (tylko jako część schematu ze stałą dawką, SABA jako terapia doraźna) lub</li> <li>próba dodania leku np. długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (<b>LAMA</b>) lub <b>teofiliny</b>.</li> </ul> <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><u>Siła rekomendacji:</u> nie dotyczy</p>
<p><b>BTS/SIGN 2019</b> <b>(brytyjskie)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu i diagnostyce astmy. W ramach opisu niniejszych wytycznych ograniczono się do opisu zaleceń dotyczących terapii stosowanych w celu kontroli choroby u dorosłych pacjentów.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku gdy po zastosowaniu do ICS dodatkowego leczenia z wykorzystaniem LABA nie uda się osiągnąć kontroli choroby należy*:       <ul style="list-style-type: none"> <li>zwiększyć dawkę ICS z niskiej na średnią (siła rekomendacji D, jakość dowodów 4),</li> <li>rozważyć dodanie to terapii <b>LTRA</b>. (siła rekomendacji: D, jakość dowodów 1++),</li> </ul> </li> <li>Należy rozważyć zastosowanie terapii MART u dorosłych pacjentów, u których wystąpiły ataki astmy na średniej dawce ICS lub ICS/LABA (siła rekomendacji: A, jakość dowodów: 1++);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeżeli po zastosowaniu średniej dawki ICS w skojarzeniu z LABA lub LTRA nie udało się osiągnąć kontroli choroby należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>– zwiększenie <b>dawki ICS do wysokiej</b> u dorosłych pacjentów,</li> <li>– do terapii dodać <b>LTRA</b> (jeśli nie wdrożono wcześniej),</li> <li>– u dorosłych pacjentów dodać <b>tiotropium (LAMA)</b> lub</li> <li>– dodać <b>teofilinę</b> (siła rekomendacji dla całego punktu: D, jakość dowodów dla całego punktu: 1+/1++),</li> </ul> </li> <li>• W przypadku niewiekszej grupy pacjentów, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby pomimo zwiększenia dawki ICS ze średniej na wysoką, należy zastosować doustne kortykosteroidy w najniższej dawce zapewniając kontrolę choroby. Pacjenci wymagający częstego lub ciągłego stosowania doustnych kortykosteroidów powinni pozostać pod opieką specjalistycznego ośrodka leczenia astmy*.</li> <li>• u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy doustne w dużych dawkach można rozważyć zastosowanie <b>omalizumabu, reslizumabu lub benralizumab</b> (siła rekomendacji: B, jakość dowodów: 1+//2++) lub <b>mepolizumabu</b> (siła rekomendacji: A, jakość dowodów: 1+).</li> </ul> <p>* <i>Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne</i>  <i>Siła rekomendacji:</i>  <i>A – dowody pochodzące z co najmniej jednej metaanalizy, przeglądu systematycznego lub badania RCT o jakości 1++, i dotyczące bezpośrednio populacji docelowej lub zbiór dowodów pochodzących głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio dotyczących populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników;</i>  <i>D – Dowody ocenione na 3 lub 4, lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 2+</i>  <i>Jakość dowodów:</i>  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, GINA – Global Initiative for Asthma, ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids), LABA – długo działające beta2-mimetyki (ang. long acting beta agonist), LTRA - leki przeciwleukotrieniowe (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 glikokortykosteroidy (ang. oral corticosteroids), PTA – Polskie Towarzystwo

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinię ekspertów klinicznych Agencji na temat stosowania produktów leczniczych Enerzair 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 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Rodzaj technologii	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów) w ocenianym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wysokie dawki ICS/LABA (70%)</li> <li>• ICS + LABA + LTRA (10%)</li> <li>• niska dawka ICS + LABA + LAMA + LTRA (5%)</li> <li>• ICS + LABA + LAMA (5%)</li> <li>• doustne glikokortykosteroidy (10%)</li> <li>• leczenie biologiczne ciężkiej astmy oskrzelowej (5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wysokie dawki ICS + LABA + LAMA (40%)</li> <li>• ICS + LABA + LTRA (15%)</li> <li>• ICS + LABA + LAMA + LTRA (10%)</li> <li>• wysokie dawki ICS/LABA (5%)</li> </ul> <p><u>Komentarz</u></p> <p>W przypadkach niekontrolowanej choroby zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej zalecana jest intensyfikacja leczenia, która w przypadku braku odpowiedniej kontroli choroby pomimo stosowania ICS (w dużych dawkach) oraz LABA obejmuje dodanie tzw. terapii dodatkowych (add on therapy).. Opcją preferowaną w takich przypadkach są leki z grupy LAMA, ze względu na wziewną drogę podania, udowodnioną skuteczność oraz stosunkowo niskie ryzyko zdarzeń niepożądanych. Jedynym zarejestrowanym w leczeniu astmy lekiem z grupy LAMA jest tiotropium. Natomiast leki z grupy ICS/LABA traktowane są równorzędnie przez wytyczne praktyki klinicznej (żadne wytyczne nie wskazują preparatu preferowanego). Można zatem przyjąć, że najskuteczniejszą opcją w analizowanej populacji jest terapia złożona ICS/LABA + TIO.</p> <p>Astma jest chorobą nieuleczalną, dlatego zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej za główny cel leczenia przyjmuje się uzyskanie i utrzymanie stanu, w którym objawy kliniczne choroby są kontrolowane. Kluczowa jest także redukcja wystąpienia zaostrzeń, uszkodzenia dróg oddechowych, ryzyka zgonu z powodu astmy, a także ograniczenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.</p> <p>Standardem postępowania u pacjentów z populacji docelowej wg wytycznych praktyki klinicznej powinna być terapia ICS/LABA + LAMA, przy czym aktualnie w warunkach polskich żaden preparat z grupy LAMA nie podlega finansowaniu ze środków publicznych w leczeniu astmy. Refundacją objęte są wyłącznie preparaty z grupy ICS/LABA (najczęściej stosowany FP/SAL), natomiast lek z grupy LAMA (tiotropium – jedyny zarejestrowany w leczeniu astmy) chorzy zmuszeni są do zakupu ze środków własnych. Jednak w wielu przypadkach, pacjenci rezygnują z zakupu leku z grupy LAMA i kontynuują suboptymalną terapię (ICS/LABA) lub korzystają z innych leków, w tym podawanych doustnie, obarczonych większą liczbą działań niepożądanych a często także słabą skutecznością.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wysokie dawki ICS/LABA + Tiotropium (5%)</li> </ul>

Rodzaj technologii	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
<b>Istotne klinicznie punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby stanowiących zagrożenie życia lub zdrowia i wymagających hospitalizacji i/lub okresowego włączenia leczenia systemowego związanego z występowaniem licznych i niekorzystnych działań niepożądanych</li> <li>Poprawa kontroli objawów choroby</li> <li>Poprawa jakości życia</li> <li>Poprawa mierzalnych parametrów wentylacji (FEV1 w badaniu spirometrycznym, PEF, zmienność dobową PEF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FEV1 (czynność płuc)</li> <li>PEF (czynność płuc)</li> <li>SGRQ (jakość życia)</li> <li>AQLQ-S (jakość życia)</li> <li>ACQ-7 (kontrola objawów)</li> <li>Zaostrzenia (kontrola objawów)</li> </ul>	Jedno lub więcej zaostrzenie astmy w ciągu roku
<b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Każde zaostrzenie choroby wymagające zmniejszenia codziennej aktywności i/lub włączenia doustnych leków sterydowych i/lub hospitalizacji</li> <li>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</li> <li>Poprawa o 0,5 pkt lub więcej wykazana w kwestionariuszu oceny jakości życia AQLQ (lub za pomocą innego analogicznego narzędzia)</li> <li>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego zależy od wieku, płci, długości trwania choroby, indywidualnej adaptacji organizmu do ograniczeń wentylacji, poziomu aktywności fizycznej oraz trybu życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FEV1 – poprawa o 230 ml</li> <li>PEF – zmienność PEF &lt; 20%</li> <li>SGRQ – poprawa o 4 pkt</li> <li>AQLQ-S – poprawa <math>\geq 0,5</math> pkt</li> <li>ACQ-7 – poprawa <math>\geq 0,5</math> pkt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak zaostrzeń choroby w ciągu roku</li> <li>Dobra kontrola choroby</li> </ul>
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	Stosowanie przewlekłe wysokich dawek ICS oraz leczenie glikokortykosteroidami doustnymi niesie za sobą ryzyko licznych działań niepożądanych o charakterze ogólnym i miejscowym, generujących dodatkowe wysokie koszty dla systemu zdrowia w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecnie żaden preparat z grupy LAMA nie podlega refundacji w warunkach polskich, wobec czego chorzy wymagający terapii złożonej ICS/LABA + LAMA zmuszeni są do zakupu leku z grupy LAMA ze środków własnych (ICS/LABA są finansowane ze środków publicznych).</li> </ul>	Chory może zapominać przyjmować niektórych dawek leków. Terapie dwulekowe stosuje się 2 razy na dobę. Bromek tiotropium w oddzielnym dozowniku 1 raz na dobę..

Rodzaj technologii	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>W wielu przypadkach chorzy rezygnują z zakupu leku z grupy LAMA i kontynuują nieskuteczną terapię preparatem ICS/LABA lub terapia jest intensyfikowana poprzez dodanie innych leków (niż lek z grupy LAMA), np. leków doustnych, często obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.</i></li> <li>• <i>Istotnym utrudnieniem jest także fakt, że terapia złożona ICS + LABA + LAMA w warunkach polskich podawana jest z co najmniej dwóch różnych urządzeń do inhalacji, co utrudnia pacjentom zachowanie adherence (stosowanie zalecanej terapii) oraz compliance (stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania). Jednocześnie warto podkreślić, że zarówno organizacje jak i towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką chorób płuc zgodnie podkreślają, iż uproszczenie schematów dawkowania 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</i></li> <li>• <i>Kolejnym wyzwaniem terapeutycznym dotyczącym tej grupy pacjentów jest prawidłowa obsługa techniczna inhalatora i dobową liczbą podań leku. Część pacjentów nie ma kontroli objawów choroby w wyniku nieprawidłowego użycia inhalatora oraz pomijania dawek w ciągu doby. Autorzy raportu „NFZ o zdrowiu. Astma” wyraźnie wskazują na niezwykle niski poziom adherence oraz compliance wśród polskich pacjentów z astmą.</i></li> </ul>	
<p><b>Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b></p>	<p><i>Objęcie refundacją omawianej technologii niesie za sobą możliwość zastosowania podwójnej bronchodylatacji.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>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.</i></li> <li>• <i>Dodatkowo na podstawie danych polskich pochodzących z raportu „NFZ o zdrowiu. Astma” wynika, że osoby, które nie stosują się do zaleceń i nie</i></li> </ul>	<p><i>Przyjazny dozownik dla pacjenta ze wszystkimi trzema lekami w jednym dozowniku, podawanymi raz na dobę.</i></p>

Rodzaj technologii	Prof. Ewa Czarnobilska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	Prof. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. Lucyna Mastalerz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
		<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Finansowanie ze środków publicznych ocenianej interwencji Enerzair Breezhaler (MF/IND/GLY) stworzy nowe możliwości terapeutyczne, dając tym samym szansę na zwiększenie kontroli astmy nawet u najcięższej chorych, w tym także tych nie spełniających kryteriów włączenia leczenia biologicznego.</li> </ul>	
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak kwestii problematycznych związanych z zastosowaniem ocenianej technologii w omawianym wskazaniu.	Brak	Nie widzę żadnych problemów, jeżeli tylko chory zostanie przeszkolony co do prawidłowej nebulizacji/inhalacji leków.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Brak związku pomiędzy objęciem omawianej technologii refundacją a możliwością nadużyć.	Brak	Nie widzę.
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	Szczególną korzyść mogą odnieść chorzy ze współistniejącym POCHP, pacjenci z objawami choroby pomimo intensywnego leczenia farmakologicznego wysokimi dawkami wziewnych steroidów i LABA oraz pacjenci, u których dochodzi do częstych zaostrzeń choroby w przebiegu infekcji układu oddechowego, co prowadzi do postępującego zmniejszania jego wydolności.	Pacjenci chorzy na astmę ciężką, u których współistnieje przewlekła obturacyjna choroba płuc	Tak. Astma ciężka, szczególnie źle kontrolowana.
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	Chorzy z ciężką astmą oskrzelową, których pomimo terapii trójlekowej LABA/LAMA/wGKS	Nie	Jest to możliwe tylko u tych chorych, u których astma ciężka będzie nieprawidłowo rozpoznana lub czynniki powodujące złą kontrolę choroby, np.

<b>Rodzaj technologii</b>	<b>Prof. Ewa Czarnobilska</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	<b>Prof. Karina Jahnz-Różyk</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	<b>Prof. Lucyna Mastalerz</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
	<i>cechuje istotne obniżenie wskaźników spirometrycznych (FEV1).</i>		<i>kwaśny refluks przełyku, przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa, rozstrzenią oskrzeli, itp. nie będą leczone..</i>

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, DDD – Dawka Dobowa Definiowana (ang. *Daily Defined Dose*), DPI – inhalator proszkowy jednodawkowy (ang. *dry powder inhaler*), FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *Forced Expiratory Volume*), FP/SAL - flutykazonu propionian oraz salmeterol, ICS/wGKS – wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*), LABA – długo działające beta2-minetyki (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 wydechowy (z ang. *peak expiratory flow*), 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 10. Lista substancji czynnych refundowanych w leczeniu astmy**

Rodzaj preparatu	Substancja czynna	Grupa limitowa	
<b>Refundacja apteczna</b>			
Preparat jednoskładnikowy	ICS	Budesonid	<ul style="list-style-type: none"> <li>200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole</li> <li>200.4 – Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach</li> </ul>
		Ciclesonidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole</li> </ul>
		Fluticasonum (lub Fluticasoni propionas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole</li> <li>200.4 – Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach</li> </ul>
		Mometasonum	<ul style="list-style-type: none"> <li>200.1 - Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole</li> </ul>
	LABA	Formoterolum	<ul style="list-style-type: none"> <li>198.0 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe</li> </ul>
		Salmeterolum	<ul style="list-style-type: none"> <li>198.0 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe</li> </ul>
	LTRA	Montelukastum	<ul style="list-style-type: none"> <li>204.0 – Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych</li> </ul>
	ksantyny	Theophyllinum	<ul style="list-style-type: none"> <li>203.0 – Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu</li> </ul>
	OCS	Prednisonum	<ul style="list-style-type: none"> <li>82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kortykoidy do podawania doustnego - prednison</li> </ul>
		Prednisolonum	<ul style="list-style-type: none"> <li>82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kortykoidy do podawania doustnego - prednisolon</li> </ul>
		Methylprednisolonum	<ul style="list-style-type: none"> <li>82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon</li> </ul>
		Triamcinolonum	<ul style="list-style-type: none"> <li>82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon</li> </ul>
Preparaty dwuskładnikowe	ICS/LABA	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	<ul style="list-style-type: none"> <li>199.3 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach</li> </ul>
		Budesonidum + Formoterolum (lub Formoteroli fumaras dihydricus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>199.3 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach</li> </ul>
		Beclometasonum + Formoterolum	<ul style="list-style-type: none"> <li>199.3 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach</li> </ul>
<b>Refundacja w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej Ige zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)”</b>			
Preparaty jednoskładnikowe	Leki biologiczne	Omalizumabum	<ul style="list-style-type: none"> <li>1102.0, Omalizumabum</li> </ul>
		Mepolizumabum	<ul style="list-style-type: none"> <li>1167.0, Mepolizumab</li> </ul>
		Benralizumabum	<ul style="list-style-type: none"> <li>1199.0, Benralizumab</li> </ul>

Skróty: ICS – wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids), LABA – długo działające beta2-mimetyki (ang. long acting beta agonists), LTRA - leki przeciwleukotrieniowe (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

Jako komparator główny dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wnioskodawca obrał schemat złożony ICS+LABA+LAMA podawany z użyciem co najmniej dwóch podajników. Produkty złożone ICS/LABA w wysokich dawkach przyjęto jako komparator dodatkowy.

Uzasadnienie dotyczące wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdział 5. APD wnioskodawcy). Wyjaśnienia uzupełniono w piśmie dotyczącym niezgodności analiz względem wymagań minimalnych. W tabeli poniżej zestawiono główne argumenty, którymi się posłużono, uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Komparator główny</b>		
<b>FP/SAL wysokie dawki + TIO</b> Grupa: ICS/LABA + LAMA	<p><i>Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że wśród pacjentów, u których astma pozostaje niekontrolowana pomimo stosowania ICS/LABA w wysokich dawkach należy rozważyć włączenie do leczenia terapii dodatkowych (add-on), które obejmują leki z grupy LAMA, LTRA, leki biologiczne oraz OCS.</i></p> <p><i>[Redacted]</i></p> <p><i>Dodatkowo istnieje randomizowane badanie kliniczne (ARGON), w sposób bezpośredni porównujące ocenianą interwencję z terapią złożoną ICS+LABA+LAMA (podawana z ≥2 podajnikami), tj. FP/SAL + TIO. Wg danych NFZ FP/SAL jest najczęściej stosowanym lekiem z grupy ICS/LABA. Z uwagi na powyższe terapia złożona z FP/SAL + TIO będzie stanowiła komparator w ramach analiz HTA dla ocenianej interwencji (...).</i></p> <p><i>Pozostałe terapie złożone (ICS + LABA + terapie add-on, takie jak LTRA, leki biologiczne oraz OCS) w warunkach polskich wykorzystywane są u niewielkiego odsetka pacjentów. Ponadto część z nich, np. leki biologiczne zarezerwowane są wyłącznie do leczenia pacjentów z określonymi fenotypami astmy.</i></p>	<p>Wybór terapii trójlekowej FP/SAL + TIO (grupa ICS/LABA + LAMA) dostępnej w dwóch inhalatorach jako komparatora należy uznać za prawidłowy – zgodny z obecną praktyką kliniczną. Jednakże zdaniem analityków Agencji wybór ten jest niepełny, gdyż oprócz FP/SAL obecnie w Polsce refundowane są również inne preparaty dwuskładnikowe ICS/LABA w wysokich dawkach tj. BUD/FORM oraz BDP/FORM, które można stosować w ramach terapii ICS/LABA + LAMA.</p> <p>Ponadto dostępne są również produkty umożliwiające stosowanie terapii trójlekowej ICS + LABA + LAMA z 3 inhalatorów.</p> <p>Należy również zaznaczyć, iż w analizach nie uwzględniono również możliwości zastosowania schematów zawierających LTRA, OCS czy teofilinę.</p>
<b>Komparator dodatkowy</b>		
<b>FP/SAL (wysokie dawki)</b> Grupa: ICS/LABA	<p><i>Z uwagi na fakt, że oceniana interwencja to unikatowe złożenie trzech leków, podawane za pomocą jednego inhalatora, które do tej pory nie było finansowane ze środków publicznych preparat ten powinien zostać objęty odrębną grupą limitową. W związku z tym konieczne jest przeprowadzenie porównania, którego celem będzie wykazanie przewagi ocenianej interwencji nad aktualnie refundowanymi preparatami, tj. preparatami ICS/LABA.</i></p> <p><i>[Redacted]</i></p> <p><i>Ponadto, istnieje randomizowane badanie kliniczne (IRIDIUM), które w sposób bezpośredni porównuje ocenianą interwencję z terapią złożoną ICS/LABA, tj. FP/SAL w ekwiwalentnej dawce. Wg danych NFZ FP/SAL jest najczęściej stosowanym lekiem z grupy ICS/LABA (...).</i></p>	<p>Wybór terapii dwulekowej FP/SAL w jednym podajniku (grupa ICS/LABA) jako komparatora dodatkowego uznano za zasadny, zwłaszcza celem uzasadnienia dla włączenia leku do nowej grupy limitowej.</p> <p>Ponadto, zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję zastosowanie wysokich dawek ICS/LABA stanowi opcję terapeutyczną w populacji docelowej.</p> <p>Niemniej, zdaniem analityków Agencji komparatorami dla ocenianej interwencji powinny być wszystkie refundowane w analizowanym wskazaniu preparaty dwuskładnikowe z grupy ICS/LABA w wysokich dawkach tj. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM.</p>

#### Komentarz Agencji:

Wnioskodawca jako komparator główny wskazał złożenie FP/SAL + TIO (w co najmniej w dwóch podajnikach), uznając je za reprezentatywne dla terapii złożonej ICS + LABA + LAMA niezależnie od rodzaju preparatu

ICS/LABA. Jako komparator dodatkowy przyjęto schemat FP/SAL w wysokich dawkach z grupy ICS/LABA. Niemniej, zdaniem analityków Agencji komparatory dla ocenianej interwencji powinny stanowić wszystkie refundowane preparaty dwuskładnikowe z grupy ICS/LABA dostępne w wysokich dawkach, które można stosować w ramach terapii ICS/LABA + LAMA oraz terapii ICS/LABA tj. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM, co zostało poruszone w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych przekazanych wnioskodawcy.

W odpowiedzi wskazano, iż 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 r. Jednocześnie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i dostępnymi dowodami naukowymi 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, 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).

Zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine w celu potwierdzenia założenia o równorzędności technologii, zasadnym jest przedstawienie dowodów naukowych w tym zakresie. Zdaniem analityków Agencji argumentacja ograniczająca się do przywołania wytycznych klinicznych jest niewystarczająca.

Należy również zaznaczyć, iż w analizach nie uwzględniono także możliwości zastosowania schematów zawierających LTRA, OCS czy teofilinę, które są obecnie finansowane w leczeniu astmy.

W piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał: *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 obecnie nie rekomendują stosowania teofiliny, zaś stosowanie OCS stanowi jedynie opcję dodatkową (do rozważenia), gdyż związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi i zgodnie z wiedzą medyczną należy je stosować w ograniczonym zakresie.*

Wytyczne GINA 2020 wskazują, iż u pacjentów z niedostateczną kontrolą astmy konieczne jest wdrożenie leczenia stopnia 5., w którym stosuje się wysokie dawki ICS/LABA. Ponadto pacjenta należy skierować na ocenę fenotypu oraz w razie potrzeby zastosować terapie dodatkowe (add-on): tiotropium, leczenie biologiczne lub azytromycynę (off-label). W ramach stopnia 5. można włączyć do leczenia także OCS (przy braku możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych). Wytyczne NICE 2021 i BTS/SIGN 2019 wskazują również na możliwość zastosowania leków antyleukotrienowych (LTRA) oraz teofiliny.

Dodatkowym uzasadnieniem dla uwzględnienia szerszego zakresu komparatorów w analizie są opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję. Prof. Karina Jahnz-Różyk, w przesłanej opinii jako technologie stosowane w aktualnej praktyce medycznej wskazała wysokie dawki ICS + LABA + LAMA, ICS + LABA + LTRA, ICS + LABA + LAMA + LTRA oraz wysokie dawki ICS/LABA. Prof. Czarnobilaska oprócz powyższych schematów wskazała również na zastosowanie doustnych glikokortykosteroidów oraz leczenie biologiczne ciężkiej astmy oskrzelowej. Natomiast Prof. Mastalerz wymienia terapię opartą o wysokie dawki ICS/LABA + tiotropium. Należy również podkreślić, iż [redacted] (szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.1.2. niniejszego opracowania).

W zakresie zastosowania leczenia biologicznego Prof. Czarnobilaska wskazała, iż *leczenie biologiczne ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej nie może stanowić komparatora dla ocenianej technologii, są to uzupełniające się opcje terapeutyczne*. Podobną opinię wyraziła Prof. Jahnz-Różyk: *Pacjenci z ciężką astmą w IV i V stopniu zaawansowania choroby powinni mieć dołączony do terapii lek cholinolityczny (LAMA). Leczenie biologiczne jest również wskazane w leczeniu zaawansowanych, określonych fenotypowo postaci astmy ciężkiej. Wskazany produkt nie jest komparatorem w omawianym wskazaniu.*

Jednocześnie należy zaznaczyć, iż w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy dokonano porównania kosztów wnioskowanej interwencji ze średnim kosztem wszystkich skojarzeń ICS/LABA + LAMA łącznie (FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM). Podobnie w przypadku komparatora dodatkowego, gdzie porównanie przeprowadzono wobec średniego kosztu wszystkich obecnie refundowanych produktów ICS/LABA w wysokich dawkach. Natomiast w analizie wpływu na budżet uwzględniono przejście rynku następujących schematów: [redacted]

Tym samym należy zauważyć, iż wnioskodawca prezentuje niespójne podejście w tym zakresie w poszczególnych analizach.

Z uwagi na powyższe Agencja pozostaje przy stanowisku, że w ramach analiz HTA należy uwzględnić możliwie najszersze spectrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym lub wyczerpująco udokumentować w oparciu o dowody naukowe założenia o ich porównywalności.

## 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 Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium + mometazonu furoinina, MF/IND/GLY) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem (LABA, long acting  $\beta$ 2 - agonists) i kortykosteroidem wziewnym (ICS, inhaled corticosteroids) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym $\beta$ 2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku	-	-
Interwencja	Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium + mometazonu furoinina, MF/IND/GLY) w dawce 160/150/50 $\mu$ g/dobę*	-	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>flutykazonu propionian/salmeterol + tiotropium (FP/SAL + TIO) w dawce 1000/100 <math>\mu</math>g/dobę + 5 <math>\mu</math>g/dobę</li> <li>flutykazonu propionian/salmeterol (FP/SAL) w dawce 1000/100 <math>\mu</math>g/dobę</li> </ul>	-	<p>Wybór schematu FP/SAL (flutykazonu propionian i salmeterol) w wysokich dawkach z grupy ICS/LABA oraz FP/SAL + TIO (flutykazonu propionian i salmeterol (w jednym podajniku) + tiotropium) z grupy ICS/LABA+LAMA jako komparatory dla ocenianej interwencji uznano za niewystarczający.</p> <p>Szczegółowy komentarz w zakresie alternatywnych technologii przedstawiono w rozdz. 0</p>
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czynność płuc (parametry spirometryczne), w tym: FEV1, poranny/wieczorny PEF, FVC, FEF25-75%;</li> <li>kontrola objawów astmy, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>kontrola astmy mierzona kwestionariuszem: ACQ-7 i ACQ-5,</li> <li>zaostrzenia, w tym: łagodne, umiarkowane, ciężkie, wymagające hospitalizacji oraz zaprzestanie terapii z powodu zaostrzeń,</li> <li>terapię ratunkowe,</li> <li>nasilenie objawów;</li> <li>jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S i SGRQ.</li> </ul> </li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AE/SAE ogółem,</li> <li>AE związane z leczeniem,</li> </ul>	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>AE prowadzące do zaprzestania terapii,</li> <li>zgony,</li> <li>szczegółowe AE istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania randomizowane (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym,</li> <li>Badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)</li> <li>Przeglądy systematyczne bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorami.</li> </ul> <p>W przypadku braku zidentyfikowania badań typu RWD dla wnioskowanej interwencji, odstępowano od poszukiwania dowodów naukowych dla komparatorów z tego poziomu wiarygodności.</p>	-	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane;</li> <li>Badania z okresem interwencji <math>\geq 12</math> tyg.,</li> <li>Publ kacje pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne;</li> <li>Publ kacje w języku polskim, angielskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane wyłącznie w formie abstraktu/posteru</li> <li>Badania, w których ocenianą interwencję stosowano przy użyciu innego inhalatora niż Breezhaler</li> </ul>	-

\* Każda kapsułka zawiera 150 µg indakaterolu (w postaci octanu), 50 µg glikopironiu i 160 µg mometazonu furoinianu. I dostarczona (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) 114 µg indakaterolu (w postaci octanu), 46 µg glikopironiu i 136 µg mometazonu furoinianu.

Skróty: AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*), FEV1 – natężona objętość wydechowa 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*), SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library

Wnioskodawca przeszukał również rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu), jak również stronę internetową producenta (Novartis) i stronę Europejskiej Agencji Leków (EMA).

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono również wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa udostępnianych na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA i WHO oraz analizowano ostrzeżenia i środków ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy w zakresie ocenianej interwencji zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez jednego analityka, jednak poprawność m.in. zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych została zweryfikowana przez drugiego analityka). Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania dla ocenianej interwencji.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 05.03.2021 r. nie zidentyfikowano dodatkowych badań opublikowanych do daty złożenia wniosku, które mogłyby zostać włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania randomizowane bezpośrednio porównujące produkt Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium +

mometazonu furoinina, MF/IND/GLY) z wybranymi komparatorami, tj. FP/SAL + TIO (propionian flutykazonu /salmeterol + tiotropium) oraz FP/SAL (propionian flutykazonu /salmeterol). Nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych i badań opisujących efektywność praktyczną spełniających kryteria włączenia do analizy.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono tym samym 2 badania RCT dotyczące stosowania technologii lekowej Enerzair Breezhaler, w populacji dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS+LABA:

- ARGON - NCT03158311 (publikacje pełnotekstowe: Gessner 2020, Gessner 2020a) – badanie RCT, fazy IIIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MF/IND/GLY (160/150/50 µg/dobę) w porównaniu do FLU/SAL+TIO (1000/100 + 5 µg/dobę);
- IRIDIUM - NCT02571777 (publikacje pełnotekstowe: Kerstjens 2020) - badanie RCT, fazy IIIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MF/IND/GLY w porównaniu do MF/IND<sup>1</sup> (160/150/50 µg/dobę) oraz FP/SAL (1000/100 µg/dobę).

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej wykorzystał również dane dot. badań ARGON i IRIDIUM przedstawione w raportach Novartis, Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu oraz EMA.

Uwaga analityków: Należy zauważyć, iż badania (ARGON, IRIDIUM) odnalezione dla wnioskowanej interwencji przeprowadzono w populacji szerszej niż populacja określona wnioskowanym wskazaniem pod względem uprzednio stosowanej dawki ICS/LABA. Populacja pacjentów włączona do badań ARGON i IRIDIUM obejmowała chorych z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS+LABA, natomiast oceniane wskazanie dotyczy pacjentów stosujących uprzednio leczenie z zastosowaniem jedynie wysokich dawek ICS + LABA.

Wnioskodawca w ramach rejestracji ubiegał o dopuszczenie do obrotu dwóch prezentacji leków, w średniej i wyższej dawce (produkt wnioskowany). W raporcie rejestracyjnym EMA podano informacje, że wnioskodawca jako wskazanie rejestracyjne zaproponował stosowanie powyższych dawek leku w leczeniu podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia ICS + LABA w średnich lub wysokich dawkach. Niemniej ze względu na fakt, iż zgodnie z decyzją EMA, zasadną klinicznie jest rejestracja produktu Enerzair w wyższej dawce (wykazanie dodatkowego efektu klinicznego), wskazanie rejestracyjne zostało zmienione na uwzględniające jedynie pacjentów otrzymujących uprzednio wysokie dawki ICS, biorąc pod uwagę zasadność zachowania stopniowanego podejścia do leczenia astmy.

---

<sup>1</sup> Z uwagi na dotychczasowy brak refundacji MF/IND w warunkach polskich, w analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie wyniki porównania wnioskowanej interwencji względem FP/SAL w dawce 1000/100 µg/dobę.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań eksperymentalnych włączonych do analizy wnioskodawcy.

**Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
<b>MF/IND/GLY vs FP/SAL+TIO (wysoka dawka)</b>			
<p><b>ARGON</b> (publ. pełnotekst.: Gessner 2020 i Gessner 2020a, EMA 2020, raport Novartis, raporty: <a href="http://clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a> i <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (prowadzone w 21 krajach w Ameryce Południowej, Europie, Meksyku, Azji i RPA), randomizowane, częściowo zaślepienie badanie fazy IIIb <u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa MF/IND/GLY w porównaniu do FLU/SAL+TIO, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS+LABA <u>Hipoteza badawcza:</u> Non - inferiority dla I-rzędowego punktu końcowego (próg odrzucenia hipotezy non-inferiority wynosił -0,25 pkt w kwestionariuszu AQLQ-S) Dla reszty punktów końcowych superiority <u>Analiza danych:</u> analiza skuteczności: populacja FAS – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii (odpowiada analizie mITT); analiza bezpieczeństwa: PP – analiza zgodna z otrzymanym leczeniem <u>Randomizacja:</u> ze stratyfikacją względem wcześniejszego leczenia (dawki średniej/wysokiej ICS) oraz regionu; <u>Zaślepienie:</u> częściowe (pacjenci i lekarze: NIE, osoby oceniające wyniki: TAK) <u>Interwencja:</u> MF/IND/GLY w dawce 160/150/50 µg jeden raz dziennie, poprzez inhalator suchego proszku Breezhaler <u>Komparator:</u> FP/SAL+TIO w dawce 500/50 µg (poprzez inhalator suchego proszku Accuhaler) x 2 dziennie + 5 µg (poprzez inhalator suchego proszku Respimat) x 1 dziennie <u>Leczenie ratunkowe:</u> salbutamol / a buterol (SABA - krótkodziałający β2-agonista), lub zwiększenie dawki stosowanej terapii i/lub wdrożenie terapii dodatkowej</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat;</li> <li>astma zdiagnozowana co najmniej 6 mies. przed skringiem, leczona średnimi lub wysokimi dawkami ICS/LABA;</li> <li>FEV1 &lt;85% w.n. (wartości należnej) oraz wzrost FEV1 o co najmniej 12% (200 ml) po podaniu salbutamolu lub a buterolu lub pozytywny wynik testu prowokacyjnego oskrzeli w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>pacjenci objawowi w momencie rozpoczęcia badania (ACQ-7 ≥1,5 pkt) pomimo stosowania średnich lub wysokich dawek ICS/LABA</li> <li>≥1 zaostrzenie astmy wymagające wizyty lekarza, wizyty na izbie przyjęć lub hospitalizacji oraz ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 3 dni w ciągu 12 mies. przed skringiem.</li> </ul> <p><u>Główne kryteria wykluczenia**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>palenie tytoniu liczone jako &gt;20 paczkolet w wywiadzie</li> <li>POChP lub inna przewlekła choroba płuc;</li> <li>zespół długiego QT lub wydłużony odstęp QTc w wywiadzie;</li> <li>zaostrzenie astmy wymagające wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 6 tyg. od skringingu;</li> <li>infekcja dróg oddechowych lub klinicznie istotne pogorszenie astmy w ciągu 4 tyg. przed skringiem lub pomiędzy w okresie run-in;</li> <li>klinicznie istotne choroby współistniejące (m.in. jaskra, zaćma i złamania kruchości)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: N=951</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interwencja MF/IND/GLY: N=476</li> <li>komparator FP/SAL+TIO: N=475#</li> </ul> <p>Utrata pacjentów z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MF/IND/GLY – 1 (&lt;1%)</li> <li>FP/SAL+TIO – 1 (&lt;1%)</li> </ul> <p>Przerwanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MF/IND/GLY – 15/476 (3%) (przyczyny: zdarzenia niepożądane (n=3), decyzja lekarza (n=3), decyzja pacjenta lub opiekuna (n=6), ciąża (n=2), problemy techniczne (n=1));</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyn ku jakości życia w kwestionariuszu AQLQ-S w 24 tyg. względem wartości wyjściowej</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana względem wartości początkowych punktacji ACQ-7 oraz AQLQ-S;</li> <li>odsetek pacjentów, którzy uzyskali MCID w kwestionariuszach AQLQ-S oraz ACQ-7 (≥0,5) w ciągu 24 tyg.,</li> <li>zmiana względem wartości początkowych parametrów spirometrycznych po 24 tyg. tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>t - FEV1<sup>C</sup> (maksymalna ilość powietrza wydychana z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona jako średnia pomiarów z 15 i 45 min przed podaniem wieczornej dawki),</li> <li>FVC (całkowita objętość powietrza wydychanego w trakcie spirometrii),</li> <li>FEF<sub>25-75%</sub> (nie zdefiniowano)</li> </ul> </li> <li>ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane (AE) i poważne AE (SAE) u wszystkich pacjentów otrzymujących co najmniej jedną dawkę badanego leku)</li> </ul> <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaostrzenia astmy;</li> <li>jakość życia mierzona kwestionariuszem SGRQ;</li> <li>PEF<sup>D</sup> - szczytowy przepływ wydechowy (pomiar odbywał się dwa razy na dobę, rano i wieczorem z pomocą urządzenia mini Peak Flow Meter)</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
	<p>(add-on), obejmującą doustne kortykosterydy, leczenie biologiczne, teofilinę, leki przeciwleukotrienowe lub inne zgodnie z lokalnymi wytycznymi (step-up) lub zmniejszenie dawki lub wycofanie terapii doustnymi kortykosteroidami lub TIO (w ramieniu FP/SAL + TIO). Dostosowanie dawki ICS oraz LABA nie było dozwolone.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 27 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>faza run-in: 2 tyg.</li> <li>faza interwencji: 24 tyg.</li> <li>faza follow-up: 1 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FP/SAL+TIO – 26/475 (5%) (przyczyny: zdarzenia niepożądane (n=3), decyzja lekarza (n=7), decyzja pacjenta lub opiekuna (n=11), problemy techniczne (n=5).</li> </ul>	
<b>MF/IND/GLY vs FP/SAL (wysokie dawki)</b>			
<p><b>IRIDIUM</b></p> <p>(publ. pełnotekst.: Kerstjens 2020, EMA 2020, raport Novartis, raporty: <a href="http://clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a> i <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (prowadzone w 41 krajach w Ameryce Południowej, Kanadzie, Europie, Azji i RPA), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy III</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa MF/IND/GLY w porównaniu do MF/IND oraz FLU/SAL u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS+LABA</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> superiority</p> <p><u>Analiza danych:</u> analiza skuteczności: populacja FAS – wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę przypisaną terapii (odpowiada analizie mITT);</p> <p>analiza bezpieczeństwa: SAS – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę terapii (odpowiada analizie PP)</p> <p><u>Randomizacja:</u> ze stratyfikacją względem regionu, kraju bądź obu</p> <p><u>Zaślepienie:</u> podwójne: pacjenci, lekarze oraz osoby oceniające wyniki<sup>^</sup></p> <p><u>Interwencja:</u> MF/IND/GLY w dawce 160/150/50 <math>\mu</math>g jeden raz dziennie, poprzez inhalator suchego proszku Breezhaler</p> <p><u>Komparator:</u> FP/SAL w dawce 500/50 <math>\mu</math>g (poprzez inhalator suchego proszku Diskus) x 2 dziennie</p> <p><u>Leczenie ratunkowe:</u> SABA - salbutamol (100 <math>\mu</math>g) / albuterol (90 <math>\mu</math>g) podawane za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 52 tyg.</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia***:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-75 lat;</li> <li>astma zdiagnozowana co najmniej 1 rok przed skriningiem;</li> <li>FEV1 &lt;80% w.n. (wartości należnej) oraz wzrost FEV1 o co najmniej 12% (200 ml) po podaniu sa butamolu lub albuterolu;</li> <li>pacjenci objawowi w momencie rozpoczęcia badania (ACQ-7 <math>\geq 1,5</math> pkt);</li> <li><math>\geq 1</math> zaostrzenie astmy wymagające wizyty lekarza, wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 12 mies. przed skriningiem;</li> <li>leczenie średnimi lub wysokimi dawkami ICS+LABA przez ostatnie 3 mies. oraz stabilna dawka ICS+LABA co najmniej 1 mies. przed skriningiem.</li> </ul> <p><u>Główne kryteria wykluczenia***:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>palenie wyrobów tytoniowych w ciągu 6 mies. przed skriningiem lub historia palenia dłuższa niż 10 paczkolet</li> <li>przewlekła choroba płuc inna niż astma;</li> <li>zaostrzenie astmy wymagające wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami w ciągu 6 tyg. od skriningu;</li> <li>infekcja dróg oddechowych lub pogorszenie astmy w ciągu 4 tyg. przed skriningiem lub w okresie run-in;</li> <li>klinicznie istotne choroby współistniejące.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=1 237</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interwencja MF/IND/GLY: N=619</li> <li>komparator FP/SAL: N=618</li> </ul> <p>Utrata pacjentów z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MF/IND/GLY – 1 (&lt;1%)</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana t-FEV1<sup>C</sup> (maksymalna ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 23h i 15 min oraz 23h i 45 min po podaniu dawki wieczornej leku) w 26. tyg. względem wartości wyjściowej<sup>B</sup></li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MCID ACQ-7 (<math>\geq 0,5</math> pkt.), zmiana wyn ku ACQ-7 i ACQ-5 w 26. oraz 52. tyg. względem wartości wyjściowej,</li> <li>zmiana względem wartości początkowych parametrów spirometrycznych po 52 tyg. tj. <ul style="list-style-type: none"> <li>t-FEV1<sup>C</sup> (zdefiniowany jak wyżej);</li> <li>PEF<sup>D</sup> (wykonywano 2 razy dziennie (rano i wieczorem, przed przyjęciem dawek). Każdy z pacjentów wykonywał 3 kolejne pomiary w ciągu 10 minut. Jako wyn k ostateczny uwzględniano najlepszy z 3 pomiarów);</li> <li>FVC (całkowita objętość powietrza wydychanego w trakcie spirometrii, mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 45 min oraz 15 min przed podaniem wieczornej dawki);</li> <li>FEF<sub>25-75%</sub> (przepływ (lub prędkość) powietrza wychodzącego z płuc podczas środkowej części wymuszonego wydechu,</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
	<p><u>Okres obserwacji: 58 tyg.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>faza run-in: 2 tyg.</li> <li>faza interwencji: 52 tyg.</li> <li>faza follow-up: 30 dni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FP/SAL+TIO – 1 (&lt;1%)</li> </ul> <p>Przerwanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MF/IND/GLY – 61<sup>A</sup>/619 (10%) (przyczyny: decyzja pacjenta lub opiekuna (n=32), zdarzenia niepożądane (n=12), decyzja lekarza (n=11), problemy techniczne (n=1), ciąża (n=1), śmierć (n=1), nieotrzymanie zaplanowanego leczenia (n=3);</li> <li>FP/SAL – 65<sup>A</sup>/618 (11%) (przyczyny: przyczyny: decyzja pacjenta lub opiekuna (n=34), zdarzenia niepożądane (n=21), decyzja lekarza (n=5), ciąża (n=1), śmierć (n=0), nieotrzymanie zaplanowanego leczenia (n=4).</li> </ul>	<p>mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 23h i 15 min oraz 23h i 45 min po podaniu dawki wieczornej leku)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena zaostrzenia astmy,</li> <li>zastosowanie terapii ratunkowej (nie zdefiniowano)</li> <li>ocena nasilenia objawów</li> <li>jakość życia mierzona kwestionariuszem AQLQ-S,</li> <li>ocena profilu bezpieczeństwa</li> </ul>

\* w przypadku niekontrolowanej astmy lub wystąpienia ciężkiego zaostrzenia, lekarz prowadzący mógł podjąć decyzję o zwiększeniu dawki stosowanej terapii i/lub wdrożyć terapię dodatkową (add-on), obejmującą doustne kortykosterydy, leczenie biologiczne, teofilinę, leki przeciwleukotrienowe lub inne zgodnie z lokalnymi wytycznymi (step-up). Lekarz prowadzący mógł również podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki lub wycofaniu terapii doustnymi kortykosteroidami lub TIO (w ramieniu FP/SAL + TIO), jeżeli objawy pacjenta były dobrze kontrolowane, a czynność płuc – stabilna przez  $\geq 3$  mies. i nie występowało ryzyko wystąpienia zaostrzenia (step-down). Dostosowanie dawki ICS oraz LABA nie było dozwolone;

<sup>A</sup> rodzaj leczenia został ukryty dzięki zastosowaniu badanych leków, które były identyczne pod względem opakowania, etykiety, schematu podawania, wyglądu, smaku i zapachu, zastosowano również maskowanie double dummy zawierający odpowiednio placebo.

\*\* szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania znajdują się w suplemencie do publikacji Gessner 2020;

\*\*\* szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania znajdują się w suplemencie do publikacji Kerstjens 2020;

# jeden pacjent zrandomizowany do grupy SAL / FLU w wysokiej dawce + TIO nie otrzymał leczenia, w wyniku czego leczono łącznie 951 pacjentów;

<sup>A</sup> obliczenia Agencji, w publikacji Kerstjens 2020 podana liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie nie zgadza się z liczbą pacjentów po zsumowaniu liczebności wyszczególnionej ze względu na przyczyny wykluczenia;

<sup>B</sup> dot. porównania MF/IND/GLY vs MF/IND. W ramach porównania MF/IND/GLY vs FP/SAL (wysokie dawki) był to drugorzędowy punkt końcowy;

<sup>C</sup> FEV1 – minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa (ang. *minimal patient perceivable improvement*) wg Santanello 1999 wynosi 230 ml lub 10,4% względem wartości początkowej. Natomiast w raporcie EPAR wskazuje się, że wartość (MCID) dla FEV1 nie została rygorystycznie ustalona w przypadku astmy, niemniej prawdopodobne jest, że zmiany FEV1 o 100–200 ml mają znaczenie kliniczne.

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

Skróty: 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 – flut kazonu 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*); PP – analiza zgodna z protokołem, (ang. *Per protocol*); SAS – (ang. *safety analysis set*); MCID – minimalna klinicznie istotna różnica (ang. *minimal clinically important difference*); FEF<sub>25%–75%</sub> – wskaźnik przepływowy, wyn k jest podawany w litrach na sekund, pozwala na ocenę przepływu powietrza w drobnych oskrzelach

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

**Tabela 14. Definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy**

Punkt końcowy	Badanie	Opis punktu końcowego
Ocena zaostrzenia astmy	ARGON IRIDIUM	<p>Ciężkie zaostrzenie - nasilenie objawów astmy (takich jak duszność, kaszel, świszczący oddech 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), hospitalizacja lub zgon z powodu astmy.</p> <p>Umiarkowane zaostrzenie - wystąpienie dwóch lub więcej z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stopniowy wzrost co najmniej jednego z objawów astmy, takich jak duszność, kaszel, świszczący oddech lub ucisk w klatce piersiowej. Objawy wykraczające poza typowy dla pacjenta zakres codziennej astmy i utrzymujące się przez co najmniej dwa kolejne dni;</li> <li>zwiększone stosowanie terapii ratunkowej zdefiniowane jako: zwiększenie o <math>\geq 50\%</math> stosowania krótko działających <math>\beta 2</math>-agonistów (SABA) i <math>&gt; 8</math> inhalacji w 2 z 3 kolejnych dni względem wartości wyjściowej, lub nocne przebudzenia wymagające użycia SABA przez co najmniej 2 z 3 kolejnych nocy;</li> <li>pogorszenie czynności płuc utrzymujące się przez dwa kolejne dni lub dłużej (ale nie na tyle poważne by stosować ogólnoustrojowe kortykosteroidy przez dłużej niż 2 dni lub by</li> </ul>

Punkt końcowy	Badanie	Opis punktu końcowego
		<p>konieczna była hospitalizacja), zdefiniowane jako: zmniejszenie FEV1 o <math>\geq 20\%</math> względem wartości wyjściowej lub zmniejszenie o <math>\geq 20\%</math> porannego lub wieczornego PEF względem wartości wyjściowych w 2 z 3 kolejnych dni, lub przewidywany PEF <math>&lt; 60\%</math> względem wartości wyjściowych.</p> <p>Łagodne zaostrzenie - wystąpienie jednego z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pogorszenie co najmniej jednego z objawów astmy, takich jak duszność, kaszel, świszczący oddech lub ucisk w klatce piersiowej,</li> <li>• zwiększone stosowanie terapii ratunkowej, pogorszenie czynności płuc utrzymujące się przez dwa kolejne dni lub dłużej (ale nie na tyle poważne by zastosować kortykosteroidy układowe lub by konieczna była hospitalizacja), zdefiniowane jako: zmniejszenie FEV1 o <math>\geq 20\%</math> względem wartości wyjściowej lub zmniejszenie o <math>\geq 20\%</math> porannego lub wieczornego PEF względem wartości wyjściowych w 2 z 3 kolejnych dni, lub przewidywany PEF <math>&lt; 60\%</math> względem wartości wyjściowych.</li> </ul>
<b>Oceny nasilenia objawów (dot. badania IRIDIUM)</b>	ARGON IRIDIUM	<p>Dzienne nasilenie objawów zdefiniowane jako: 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, świszczący oddech, kaszel, ucisk w klatce piersiowej i ich wpływ na życie codzienne.</p> <p>Dni wolne od objawów w ciągu dnia zdefiniowane jako: 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, ucisk w klatce piersiowej oraz wpływ na życie codzienne i gdzie 0 oznacza brak problemów, a 4 – bardzo poważne problemy.</p> <p>Noce bez przerywania snu zdefiniowane jako: Noce, po których pacjenci na pytanie „Jak spałeś ostatniej nocy?” odpowiadali „Nie obudziłem się z powodu jakichkolwiek problemów z oddychaniem” z wynikiem nasilenia objawów od 0 – brak problemów do 4 – bardzo poważne problemy.</p>
<b>Dni wolne od terapii ratunkowej</b>		Każdy dzień, w którym pacjent nie zainhalował się ani razu terapią ratunkową w czasie dnia i nocy.
<b>Dawka doustnych kortykosteroidów użytych do leczenia zaostrzeń</b>		Ogólnoustrojowe kortykosteroidy wdrażano zgodnie z oceną badacza lub lekarza prowadzącego oraz zgodnie z krajowymi i międzynarodowymi wytycznymi.
<b>Dzienne nasilenie objawów</b>		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, świszczący oddech, kaszel, ucisk w klatce piersiowej i ich wpływ na życie codzienne.
<b>Dni wolne od objawów w ciągu dnia</b>	IRIDIUM	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, ucisk w klatce piersiowej oraz wpływ na życie codzienne i gdzie 0 oznacza brak problemów, a 4 – bardzo poważne problemy.
<b>Noce bez przerywania snu</b>		Noce, po których pacjenci na pytanie „Jak spałeś ostatniej nocy?” odpowiadali „Nie obudziłem się z powodu jakichkolwiek problemów z oddychaniem” z wynikiem nasilenia objawów od 0 – brak problemów do 4 – bardzo poważne problemy.
<b>Ciężkie powikłania astmy</b>		Złożony punkt końcowy dotyczący ciężkich powikłań astmy był oceniany przez niezależną komisję orzekającą (independent adjudication committee) i definiowano go jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą.

Poniżej zaprezentowano charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do AKL.

**Tabela 15. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy**

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza	Kierunek zmiany
<b>AQLQ-S</b> <i>The Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire</i>	Kwestionariusz składający się z 32 pytań dotyczących jakości życia z astmą, przeznaczony do pomiaru zaburzeń czynnościowych w astmie. Pacjenci proszeni są o odpowiedź na każde pytanie w 7-punktowej skali, gdzie 1 oznacza całkowicie ograniczoną aktywność/problemy przez cały czas, a 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 (wyższa jakość życia). Za minimalną istotną klinicznie różnicę uznaje się zmianę punktacji o 0,5 pkt. dla wyniku ogółem i w poszczególnych domenach.
<b>SGRQ</b> <i>St George's Respiratory Questionnaire</i>	Kwestionariusz składa się z 40 pytań w trzech domenach: objawy, aktywności i wpływ na życie, wynik mieści się w zakresie 0–100 (0 – wysoka jakość życia; 100 – niska jakość życia).	Im niższy wynik tym wyższa jakość życia. Za minimalną istotną klinicznie różnicę uznaje się zmianę punktacji o 4 pkt. dla wyniku ogółem.
<b>ACQ</b> <i>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). <ul style="list-style-type: none"> <li>Pytania 1–5 oceniano w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza całkowitą kontrolę objawów, natomiast 6 – całkowity brak kontroli.</li> <li>Pytanie 6 oceniano w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza brak stosowania terapii ratunkowej, natomiast 7 – &gt;16 zainhalowań terapii ratunkowej przez większość dni.</li> <li>Pytanie 7 było oceniane przez badaczy w oparciu o badanie spirometryczne, gdzie 0 oznacza FEV1 &gt;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 &lt; 50% wartości należnej.</li> </ul> Wynik kwestionariusza był liczony 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 świsły wydechu*	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.)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę wiarygodności włączonych badań RCT z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook. Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację przeprowadzonej oceny. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Ocena błędów systematycznych wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy i analityków Agencji**

Oceniany element	IRIDIUM	ARGON
Metoda randomizacji	Niskie	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Niejasne / Wysokie*
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Niejasne / Wysokie*
Niekompletne dane	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie

\*ocena analityków Agencji -wysokie ryzyko wynika z braku zaślepienia zarówno pacjentów jak i badaczy w zakresie oceny jakości życia

W ocenie wnioskodawcy badania ARGON i IRIDIUM wiążą się z niskim/niejasnym ryzykiem popełnienia błędów systematycznych. Niejasne ryzyko w badaniu ARGON wiąże się w głównej mierze z brakiem zaślepienia zarówno pacjentów jak i badaczy.

Jednocześnie w ocenie analityków Agencji, w badaniu ARGON brak zaślepienia pacjentów w ocenie jakości życia, który stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy może mieć wpływ na uzyskany wynik, tym samym ryzyko popełnienia błędu systematycznego można uznać za wysokie. Jednocześnie ryzyko nie dotyczy punktów końcowych ocenianych przy zastosowaniu przyrządów pomiarowych.

Analitycy Agencji przychylają się do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu IRIDIUM dokonanej przez wnioskodawcę.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 11 AKL wnioskodawcy):**

- *odnalezione badania (ARGON, IRIDIUM) dla wnioskowanej interwencji przeprowadzono w populacji szerszej niż populacja docelowa pod względem uprzednio stosowanej dawki ICS/LABA.*

*. Ponadto, ww. badania były podstawą do rejestracji leków na terenie UE przez EMA we wskazaniu rejestracyjnym zgodnym z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.*

#### **Komentarz analityków Agencji:**

W badaniach ARGON i IRIDIUM nie przeprowadzono stratyfikacji w zakresie stosowania przed włączeniem do badań średnich lub wysokich dawek ICS/LABA. W badaniu ARGON wysokie dawki ICS/LABA stosowało ok. 50% pacjentów w obu ramionach MF/IND/GLY i FP/SAL+TIO. W badaniu IRIDIUM ok. 37% pacjentów stosowało uprzednio wysokie dawki ICS/LABA w obu grupach MF/IND/GLY i FP/SAL.

Wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wyniki z ww. badań dla populacji szerszej niż wnioskowana.

- *W badaniu ARGON nie zastosowano zaślepienia dla porównania ocenianej interwencji z FP/SAL + TIO, co wynikało z trudności technicznych związanych z zaślepieniem inhalatora Respimat w którym podawano tiotropium. W tym przypadku podwójne zaślepienie prowadziło do konieczności stosowania dwóch inhalatorów w każdej grupie i podawania badanych interwencji 2 razy na dobę, co automatycznie uniemożliwiłoby ocenę korzyści wynikających z różnic w częstotliwości dawkowaniu i liczbie inhalatorów.*
- *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.*

#### **Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak zaślepienia w badaniu ARGON pacjentów, którzy dokonywali oceny swojej jakości życia za pomocą kwestionariusza AQLQ-S, w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.
- W badaniu ARGON nie oceniono różnic w *compliance* i *adherence* pomiędzy terapią podawaną raz dziennie, a dwa razy dziennie, pomimo że pacjenci nie byli zaślepieni.
- W badaniu ARGON nie oceniono punktów końcowych dotyczących: zastosowania terapii ratunkowej oraz oceny nasilenia objawów u pacjentów włączonych do badania.
- Z powodu zamaskowania badania IRIDIUM (zabieg konieczny w celu zaślepienia badania) nie ma możliwości oceny różnic w *compliance* i *adherence* pomiędzy terapią podawaną raz dziennie, a dwa razy dziennie.
- 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.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 11 AKL wnioskodawcy):

- W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej nie odnaleziono żadnych badań typu RWD oraz opracowań wtórnych, porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z komparatorami, przy czym najpewniej wynika to z faktu, iż Enerzair Breezhaler jest stosunkowo nowym lekiem, który został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 3 lipca 2020 r. Należy jednak zauważyć, iż jedno z badań dla ocenianej interwencji (ARGON) zostało zaprojektowane w sposób odzwierciedlający rzeczywistą praktykę kliniczną, tj. lekarz prowadzący w przypadku braku kontroli astmy mógł podjąć decyzję o zwiększeniu dawki stosowanej terapii i/lub wdrożyć terapię dodatkową (step-up). Jednocześnie w przypadku zmniejszenia nasilenia objawów i stabilnej czynności płuc mógł również zdecydować o zmniejszeniu dawki lub wycofaniu terapii doustnymi kortykosteroidami lub TIO (step-down), co stanowi praktykę zgodną z obowiązującymi wytycznymi w zakresie leczenia astmy oskrzelowej.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono porównania z innymi adekwatnymi komparatorami. Nie przedstawiono również dowodów naukowych, które wskazywałyby na porównywalną skuteczność FP/SAL + TIO, BUD/FORM + TIO i BDP/FORM + TIO, co potwierdziłoby zasadność wyboru FP/SAL+TIO jako terapii reprezentatywnej dla grupy ICS/LABA +LAMA.
- Nie przedstawiono definicji dla części punktów końcowych ocenianych w badaniach (np.: definicji zainhalowania terapii ratunkowej oraz ACQ-5 w badaniu IRIDIUM).
- Wnioskodawca znaczną część wyników zaczerpnął ze źródeł niestanowiących publikację pełnotekstowe (w tym raportu Novartis, raportów: EU-CTR 2017-000136-34 i EU-CTR 2015-002899-25), 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

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Porównane bezpośrednio wysoka dawka MF/IND/GLY vs wysoka dawka FP/SAL+TIO (badanie ARGON)**

###### Jakość życia

Jakość życia badano stanowiła I-rzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu ARGON, dla którego testowano hipotezę *non-inferiority*. Biorąc pod uwagę wyniki raportowane w populacji ogólnej badania wykazano, że terapia MF/IND/GLY jest nie gorsza od FP/SAL + TIO pod względem poprawy jakości życia pacjentów z astmą mierzoną kwestionariuszem AQLQ-S po 24 tyg. leczenia (MD=0,073, 95% CI: -0,027; nie osiągnięto, p<0,001).

Biorąc pod uwagę wyniki raportowane w populacji ogólnej badania wykazano również istotnie statystycznie większą szansę uzyskiwania minimalnie istotnej klinicznie poprawy wyniku w kwestionariuszu AQLQ-S (poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej) w grupie MF/IND/GLY (73% pacjentów) w porównaniu do grupy FP/SAL + TIO (68% pacjentów) (OR=1,33 (95% CI: 1,03; 1,70), p=0,013).

W badaniu jakość życia mierzono także dodatkowo kwestionariuszem SGRQ. Wykazano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w grupie stosującej MF/IND/GLY, niż w grupie FP/SAL+TIO (MD= -2,00 (95% CI: - 3,90; - 0,09), p=0,040).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - jakości życia wg kwestionariuszy AQLQ-S i SGRQ po 24 tyg. leczenia na podstawie publikacji Gessner 2020 oraz [redacted]**

Punkt końcowy		MF/IND/GLY		FP/SAL+TIO		MD (95% CI)	P
		N#	Średnia zmiana po 24 tyg. (SE)**	N#	Średnia zmiana po 24 tyg. (SE)**		
Zmiana wyniku AQLQ-S	Populacja ogółem	453	0,83 (0,069)	435	0,75 (0,069)	0,073 (-0,027; NR) <sup>A</sup>	<0,001
						0,073 (-0,027; 0,173) <sup>B</sup>	0,152
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SGRQ*		bd	-13,29 (bd)	Bd	-11,3 (bd)	-2,00 (-3,90; -0,09)	0,040

\* za minimalnie istotną klinicznie poprawę w kwestionariuszu SGRQ uznaje się zmianę o -4 punkty;

\*\*średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, ang. least squares mean;

<sup>A</sup> Wartość MD (97,5% CI) i p-wartość dla hipotezy non-inferiority (jednostronna hipoteza alternatywna). Próg dla odrzucenia hipotezy zerowej wynosił -0,25 pkt.;

<sup>B</sup> Wartość MD (95% CI) i wartość p dla hipotezy superiority (obustronna hipoteza alternatywna);

# mITT – zmodyfikowana populacja ITT (pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę przypisanej terapii);

Skróty: NR – nie osiągnięto (ang. not reached); bd – brak danych, AQLQ-S – ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire), SE – błąd standardowy (ang. standard error), MD – różnica średnich (ang. mean difference), Bd – brak danych

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - odsetek pacjentów, u których uzyskano istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem AQLQ po 24 tyg. leczenia na podstawie publikacji Gessner 2020**

Punkt końcowy	MF/IND/GLY n/N (%)	FP/SAL+TIO n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	P
MCID AQLQ-S*	333/454 (73)	299/441 (68)	1,33 (1,03; 1,70)	0,06 (-0,004; 0,12)	0,013**

\*MCID – minimalna, klinicznie istotna różnica (minimal clinically important difference) – w przypadku kwestionariusza AQLQ minimalnie istotna klinicznie poprawa definiowana jest jako poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej.

\*\*wartość podana w publikacji Gessner 2020

### Zaostrzenia astmy

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MF/IND/GLY i FP/SAL + TIO w zakresie średniej rocznej częstości występowania zaostrzeń, z wyjątkiem zdarzeń określonych jako umiarkowane, których średnia częstość występowania była IS niższa u pacjentów otrzymujących MF/IND/GLY (Rate ratio= 0,57 (95% CI: 0,33; 0,98), p=0,042).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – średnia roczna częstość zaostrzeń choroby w okresie 24 tyg. na podstawie badania Gessner 2020 (załączniki do publikacji głównej)**

Punkt końcowy	MF/IND/GLY		FP/SAL+TIO		Rate ratio (95% CI)	p
	N	Średnia roczna częstość zaostrzeń	N	Średnia roczna częstość zaostrzeń		
Zaostrzenia ogółem	bd	0,70	bd	0,86	0,81 (0,62; 1,06)	0,123
Łagodne zaostrzenia		bd		Bd	0,72 (0,44; 1,18)	0,190

Punkt końcowy	MF/IND/GLY		FP/SAL+TIO		Rate ratio (95% CI)	p
	N	Średnia roczna częstość zaostrzeń	N	Średnia roczna częstość zaostrzeń		
Umiarkowane zaostrzenia		bd		Bd	<b>0,57 (0,33; 0,98)</b>	<b>0,042</b>
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia		0,51		0,58	0,88 (0,65; 1,19)	0,414
Ciężkie zaostrzenia		0,36		0,32	1,14 (0,79; 1,64)	0,494

Skróty: bd – brak danych

### Czynność płuc

Na podstawie danych raportowanych w populacji ogólnej badania, wykazano istotnie statystycznie większą poprawę wszystkich ocenianych parametrów spirometrycznych (t-FEV1, FVC, FEF25-75%, poranny/wieczorny PEF) w grupie stosującej MF/IND/GLY w porównaniu z grupą FP/SAL + TIO w 24 tyg. okresie leczenia.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – parametry spirometryczne w okresie 24 tyg. na podstawie badania Gessner 2020 (załączniki do publikacji głównej) oraz**

Punkt końcowy		MF/IND/GLY		FP/SAL+TIO		MD (95% CI)	p	
		N	Średnia zmiana po 24 tyg. (SE)*	N	Średnia zmiana po 24 tyg. (SE)*			
Zmiana t - FEV1 <sup>B</sup> (ml)	Populacja ogółem		334 (21)		238 (21)	<b>96 (46; 146)</b>	<b>&lt;0,001</b>	
		438		425				
Zmiana FVC (ml)			280 (22)		186 (22)	<b>95 (41; 148)</b>	<b>&lt;0,001</b>	
Zmiana FEV <sub>25-75%</sub> (wartość końcowa) (ml/s)			375 (28)		286 (28)	<b>89 (19; 159)</b>	<b>0,013</b>	
Zmiana porannego PEF (l/min.)**			35,85 (bd)		26,29 (bd)	<b>9,56 (2,83; 16,29)</b>	<b>0,005</b>	
Zmiana wieczornego PEF (l/min.)**		bd	31,86 (bd)	bd	22,71 (bd)	<b>9,15 (2,57; 15,72)</b>	<b>0,006</b>	

\*średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, ang. least squares mean;

\*\*wyniki dla pomiarów wykonywanych od 17 do 24 tyg. Minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa (ang. *minimal patient perceivable improvement*) PEF wg Santanello 1999 wynosi 18,8 L/min;

<sup>B</sup> FEV1 – minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa (ang. *minimal patient perceivable improvement*) wg Santanello 1999 wynosi 230 ml lub 10,4% względem wartości początkowej. Natomiast w raporcie EPAR wskazuje się, że wartość MCID dla FEV1 nie została rygorystycznie ustalona w przypadku astmy, niemniej prawdopodobne jest, że zmiany FEV1 o 100–200 ml mają znaczenie kliniczne.

Skróty: bd – brak danych; t - FEV1 - maksymalna ilość powietrza wydychanego z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzone jako średnia pomiarów z 15 i 45 min przed podaniem wieczornej dawki); FVC - całkowita objętość powietrza wydychanego w trakcie spirometrii; FEF25-75% - nie zdefiniowano.

### Kontrola objawów astmy

Nasilenie objawów astmy w badaniu ARGON mierzone było za pomocą kwestionariusza ACQ-7. Wykazano istotnie statystycznie większą redukcję nasilenia objawów astmy w grupie stosującej MF/IND/GLY w porównaniu z FP/SAL + TIO w 24 tyg. leczenia (MD= -0,124 (95% CI: -0,216; -0,032), p=0,004). Nie odnotowano natomiast



istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, którzy uzyskali minimalnie istotną klinicznie poprawę wyniku w kwestionariuszu ACQ-7 (OR=1,11 (95% CI: 0,85; 1,46), p=0,227).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – nasilenie objawów astmy mierzone kwestionariuszem ACQ-7 w okresie 24 tyg. leczenia na podstawie badania Gessner 2020 (załączniki do publikacji głównej)**

Punkt końcowy	MF/IND/GLY		FP/SAL+TIO		MD (95% CI)	p
	N	Średnia zmiana po 24 tyg. (SE)*	N	Średnia zmiana po 24 tyg. (SE)*		
Zmiana wyniku ACQ-7 (pkt.)	454	-1,172 (0,045)	447	-1,048 (0,046)	<b>-0,124 (-0,216; -0,032)</b>	<b>0,004</b>

\*średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, ang. least squares mean;

Skróty: ACQ – kwestionariusz kontroli nasilenia astmy, ang. Asthma Control Questionnaire.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – nasilenie objawów astmy mierzone kwestionariuszem ACQ-7 w okresie 24 tyg. leczenia na podstawie badania Gessner 2020 (załączniki do publikacji głównej)**

Punkt końcowy	MF/IND/GLY	FP/SAL+TIO	OR (95% CI)	RD (95% CI)	p
	n/N (%)	n/N (%)			
MCID ACQ-7	387/454 (85)	375/447 (84)	1,11 (0,85; 1,46)	0,01 (-0,03; 0,06)	0,227*

\* wartość podana w publikacji Gessner 2020;

Skróty: MCID ACQ-7 - minimalna, klinicznie istotna różnica (minimal clinically important difference) – w przypadku kwestionariusza ACQ-7 minimalnie istotna klinicznie poprawa definiowana jest jako poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej; ACQ – kwestionariusz kontroli nasilenia astmy, ang. Asthma Control Questionnaire

### **Porównane bezpośrednio wysoka dawka MF/IND/GLY vs wysoka dawka FP/SAL (badanie IRIDIUM)**

#### **Jakość życia**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S między grupami MF/IND/GLY vs. FP/SAL + TIO po 52 tyg. leczenia (MD=0,06 (95% CI: -0,04; 0,16), p=0,232).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności - jakość życia wg kwestionariusza AQLQ-S na podstawie publikacji Kerstjens 2020 (załączniki do publikacji głównej)**

Punkt końcowy	MF/IND/GLY			FP/SAL			MD (95% CI)	p
	N	Średnia Baseline	Średnia zmiana po 52 tyg. (SE)**	N	Średnia Baseline	Średnia zmiana po 52 tyg. (SE)**		
Zmiana wyniku AQLQ-S (pkt.)	552	4,67	0,87 (0,035)	546	4,71	0,81 (0,036)	0,06 (-0,04; 0,16)	0,232

\*\*średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, ang. least squares mean;

Skróty: AQLQ-S - ang. The Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire

#### **Zaostrzenia astmy**

W badaniu odnotowano istotnie statystycznie niższą średnią roczną częstość występowania zaostrzeń ogółem w grupie MF/IND/GLY vs. FP/SAL (RR=0,60 (95% CI: 0,50; 0,72), p<0,001, jak również z uwzględnieniem stopnia ciężkości zaostrzeń. W grupie MF/IND/GLY w porównaniu do grupy FP/SAL wykazano także istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia zaostrzeń różnego typu.

W grupie MF/IND/GLY wykazano również istotnie statystycznie dłuższy czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia ogółem w porównaniu do grupy FP/SAL (HR=0,71 (95% CI: 0,60; 0,84), p<0,001), jak również z uwzględnieniem stopnia ciężkości zaostrzeń. Czas trwania poszczególnych typów zaostrzeń był istotnie statystycznie krótszy w grupie MF/IND/GLY w porównaniu z FP/SAL.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami pod względem czasu do wystąpienia pierwszej hospitalizacji między grupami (HR=1,00 (95% CI: 0,37; 2,66), p=0,996) oraz czasu do zaprzestania leczenia z powodu zaostrzenia (HR=0,28 (95% CI: 0,08; 1,03), p=0,055).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – zaostrzenia astmy w okresie 52 tyg. na podstawie publikacji Kerstjens 2020 (załączniki do publikacji głównej)**

Punkt końcowy	MF/IND/GLY		FP/SAL		RR/HR/MD (95% CI)	p
	N	AER (95% CI) / Mediana (zakres) / Średnia (SD)	N	AER (95% CI) / Mediana (zakres) / Średnia (SD)		
<b>Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby*</b>						
Zaostrzenia ogółem	615	0,74 (0,64; 0,85)	612	1,23 (1,08; 1,39)	<b>0,60 (0,50; 0,72)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia		0,46 (0,39; 0,54)		0,72 (0,63; 0,82)	<b>0,64 (0,52; 0,78)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Ciężkie zaostrzenia		0,26 (0,22; 0,31)		0,45 (0,39; 0,53)	<b>0,58 (0,45; 0,73)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Czas do wystąpienia zdarzeń związanych z zaostrzeniami astmy**</b>						
Czas do pierwszego zaostrzenia (dni)	Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia	366 (2–416)	612	365 (1–416)	<b>0,70 (0,58; 0,84)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Ciężkie zaostrzenia (dni)	366 (2–416)		366 (1–416)	<b>0,68 (0,54; 0,85)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Zaostrzenie ogółem	363 (2–416)		278 (1–416)	<b>0,71 (0,60; 0,84)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Czas do pierwszej hospitalizacji (dni)		367 (2–416)		367 (1–416)	1,00 (0,37; 2,66)	0,996
Czas do zaprzestania leczenia		367 (11–416)		367 (2–416)	0,28 (0,08; 1,03)	0,055
<b>Czas trwania zaostrzeń astmy***</b>						
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia (dni)		4,5 (10,73)	612	8,1 (20,63)	<b>-3,6 (-5,44; -1,76)</b>	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b>
Ciężkie zaostrzenia (dni)		2,8 (7,31)		5,8 (18,24)	<b>-3,0 (-4,56; -1,44)</b>	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b>
Zaostrzenia ogółem (dni)		7,0 (16,02)		12,8 (29,21)	<b>-5,8 (-8,44; -3,16)</b>	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b>

\* 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)

<sup>^</sup> wartości pochodzące z badania (test van-Elteren)

Skróty: MF/IND – mometazonu furoinian/ indakaterol, FP/SAL – flutazonu propionian/ salmeterol., SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (ang. *Annualized Exacerbations Rate*)

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – ryzyko zaostrzenia astmy w okresie 52 tyg. na podstawie publikacji Kerstjens 2020 (załączniki do publikacji głównej)**

Punkt końcowy	MF/IND/GLY n/N (%)	FP/SAL n/N (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	P**
Zaostrzenia ogółem	247/615 (40)	309/612 (50)	<b>0,66 (0,52; 0,83)</b>	10 (7; 21)	<b>&lt;0,001</b>
Łagodne zaostrzenia	91/615 (15)	119/612 (19)	<b>0,72 (0,53; 0,97)</b>	22 (12; 228)	<b>0,031</b>
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia	186/615 (30)	243/612 (40)	<b>0,66 (0,52; 0,83)</b>	11 (7; 25)	<b>&lt;0,001</b>
Ciężkie zaostrzenia	134/615 (22)	182/612 (30)	<b>0,66 (0,51; 0,85)</b>	13 (8; 33)	<b>0,002</b>

\* oszacowania wnioskodawcy, w suplemencie do publikacji Kerstjens 2020 przedstawiono jedynie dane dot. odsetka pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia astmy różnego typu;

\*\* obliczenia analityków Agencji, w materiałach wnioskodawcy nie podano wartości p

### Czynność płuc

W populacji ogólnej analizowanej w badaniu IRIDIUM, raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść MF/IND/GLY vs. FP/SAL w zakresie poprawy wszystkich ocenianych parametrów spirometrycznych (t-FEV<sub>1</sub>, poranny/wieczorny PEF, t-FVC, FEF<sub>25-75%</sub>) zarówno w 26 tyg., jak i 52 tyg. leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na rycinie poniższej.

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – parametry spirometryczne w okresie 26 i 52 tyg. na podstawie publikacji Kerstjens 2020 (załączniki do publikacji głównej)**

Punkt końcowy	Okres obs. (tyg.)	MF/IND/GLY		FP/SAL		MD (95% CI)	p
		N	Średnia zmiana (SE) <sup>#</sup>	N	Średnia zmiana (SE) <sup>#</sup>		
Zmiana t-FEV <sup>D</sup> (ml)	26	541* 614**	320 (11,1)* 205 (12,8)**	506* 607**	201 (12,6)* 193 (13,1)**	<b>119 (85; 154)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	52	532* 614**	321 (23,8)* 2050 (12,9)**	492* 607**	176 (13,1)* 1905 (13,2)**	<b>145 (111; 180)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Zmiana FEV1 godzinę po podaniu dawki <sup>###</sup> (ml)	26	bd	bd	bd	bd	<b>155 (117; 194)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	52	bd	bd	bd	bd	<b>172 (133; 212)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Zmiana t-FVC <sup>###</sup> (ml)	26	bd	bd	bd	bd	<b>112 (65; 158)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	52	bd	bd	bd	bd	<b>136 (89; 183)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Zmiana FEF <sub>25-75%</sub> (ml/s)	26 <sup>##</sup>	bd	bd	bd	bd	<b>117 (67; 167)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	52	614	1354 (19,0)	607	1207 (19,4)	<b>147 (97; 198)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Zmiana PEF <sup>C</sup> poranny (l/min)	26	596 <sup>A</sup>	47,7 (1,93)	586 <sup>A</sup>	12,5 (1,95)	<b>35,3 (30,2; 40,3)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	52		47,5 (2,03)		12,7 (2,05)	<b>34,8 (29,5; 40,1)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Zmiana PEF <sup>C</sup> wieczorny (l/min)	26		39,6 (1,87)		10,4 (1,89) <sup>B</sup>	<b>29,1 (24,2; 34,1)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	52		38,7 (1,97)		9,2 (1,99)	<b>29,5 (24,2; 34,7)</b>	<b>&lt;0,001</b>

<sup>#</sup> średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, ang. least squares mean;

\* wartości podane w AKL wnioskodawcy, miara błędu standardowego odczytana z wykresu, na podstawie danych w suplemencie do publikacji Kerstjens 2020

\*\* wartości odnalezione przez analityków Agencji na podstawie danych z raportów Clinicaltrialsregister.eu oraz Novartis do badania IRIDIUM, różnice w wartościach wejściowych nie wpłynęły na raportowaną różnicę średnich (MD)

### w załącznikach do publikacji głównej podano jedynie wyn k różnicy średnich MD, brak wartości wejściowych

<sup>A</sup> wartości odnalezione przez analityków Agencji na podstawie raportu Clinicaltrialsregister.eu oraz Novartis do badania IRIDIUM

<sup>B</sup> wartości odnalezione przez analityków Agencji na podstawie raportu Clinicaltrialsregister.eu oraz Novartis do badania IRIDIUM, w AKL wnioskodawcy podano wartość błędną LSM=12,7 (2,05)

<sup>C</sup> Minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa PEF wynosi 18,8 L/min wg Santanello 1999 wynosi 18,8 l/min;

<sup>D</sup> FEV1 – minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa (ang. *minimal patient perceivable improvement*) wg Santanello 1999 wynosi 230 ml lub 10,4% względem wartości początkowej;

Skróty: bd – brak danych; t-FEV1 – maksymalna ilość powietrza wydychanego z płuc w czasie pierwszej sekundy natężonego wydechu mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 23h i 15 min oraz 23h i 45 min po podaniu dawki wieczornej leku; FVC - całkowita objętość powietrza wydychanego w trakcie spirometrii, mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 45 min oraz 15 min przed podaniem wieczornej dawki; FEF<sub>25-75%</sub> - przepływ (lub prędkość) powietrza wychodzącego z płuc podczas środkowej części wymuszonego wydechu, mierzona jako średnia z dwóch pomiarów wykonanych 23h i 15 min oraz 23h i 45 min po podaniu dawki wieczornej leku; 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.

### Kontrola objawów astmy

W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą redukcję nasilenia objawów astmy (mierzoną za pomocą kwestionariusza ACQ-7) w grupie stosującej MF/IND/GLY w porównaniu z FP/SAL w 26 tyg. (MD= -0,086 (95% CI: -0,165; -0,006), p=0,034) oraz w 52. tyg. leczenia (MD=-0,121 (95% CI: -0,202; -0,04), p=0,003).

U pacjentów leczonych MF/IND/GLY odnotowano również istotnie statystycznie większą szansę niż w grupie FP/SAL uzyskania minimalnie istotnej klinicznie poprawy wyniku ACQ-7 (poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej) po 52 tyg. leczenia, (OR=1,41 (95% CI: 1,06; 1,86), p=0,017).

W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących stosowania terapii ratunkowych w okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg., wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść MF/IND/GLY względem FP/SAL dotyczącą zmniejszenia średniej dawki doustnych kortykosteroidów użytych do leczenia zaostrzeń (MD=-32,6 (95% CI: -53,35; -11,85), p=0,002).

W zakresie punktów końcowych odnoszących się do nasilenia objawów ocenianych w 52 tyg. obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść MF/IND/GLY względem FP/SAL dotyczącą zwiększenia odsetka dni wolnych od objawów w ciągu dnia (MD=3,7 (95% CI: 0,2; 7,2), p=0,038) oraz zwiększenia odsetka poranków wolnych od objawów w ciągu dnia (MD=3,8 (95% CI: 0,2; 7,4), p=0,036). W pozostałych ocenianych punktach końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 27.. Wyniki analizy skuteczności – parametry kontroli objawów astmy na podstawie publikacji Kerstjens 2020 (załączniki do publikacji głównej)**

Punkt końcowy	Okres obs. (tyg.)	MF/IND/GLY		FP/SAL		MD (95% CI)	p
		N	LSM (SE)*	N	LSM (SE)*		
<b>ACQ (pkt)</b>							
Zmiana wyn ku ACQ-7	26	566 <sup>^</sup> 607 <sup>^^</sup>	-0,975 (bd) <sup>^</sup> 1.542 (0.0329) <sup>^^</sup>	562 <sup>^</sup> 599 <sup>^^</sup>	-0,889 (bd) <sup>^</sup> 1.628 (0.0329) <sup>^^</sup>	<b>-0,086 (-0,165; -0,006)</b>	<b>0,034</b>
	52 <sup>^^</sup>	607 <sup>^^</sup>	1.406 (0.0334) <sup>^^</sup>	599 <sup>^^</sup>	1.527 (0.0335) <sup>^^</sup>	<b>-0,121 (-0,202; -0,04) <sup>^^</sup></b>	<b>0,003 <sup>^^</sup></b>
Zmiana wyn ku ACQ-5	26	567	-1,051 (bd)	562	-1,003 (bd)	-0,048 (-0,145; 0,049)	0,330
	52	552	-1,230 (bd)	550	-1,140 (bd)	-0,090 (-0,187; 0,008)	0,071

Punkt końcowy	Okres obs. (tyg.)	MF/IND/GLY		FP/SAL		MD (95% CI)	p
		N	LSM (SE)*	N	LSM (SE)*		
<b>Terapia ratunkowa</b>							
Zmiana średniej liczby inhalacji lekiem ratunkowym	52	607	-0,88 (0,058)	597	-0,76 (0,058)	-0,12 (-0,27; 0,03)	0,117
Zmiana odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej		583	25,0 (1,36)	578	21,8 (1,36)	3,2 (-0,03; 6,6)	0,075
Dawka doustnych kortykosteroidów użytych do leczenia zaostrzeń (mg) <sup>A</sup>		615	53,4 (169,76)**	612	86,0 (199,79)**	<b>-32,6 [-53,35; -11,85]<sup>#</sup></b>	<b>0,002<sup>##</sup></b>
<b>Nasilenie objawów</b>							
Zmiana średniego dziennego nasilenia objawów	52	566	-0,86 (0,044)	558	-0,78 (0,044)	-0,08 (-0,19; 0,04)	0,179
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów			22,4 (1,35)		18,9 (1,36)	3,5 (-0,1; 7,0)	0,055
Zmiana odsetka dni wolnych od objawów w ciągu dnia		594	22,5 (1,32)	578	18,8 (1,34)	<b>3,7 (0,2; 7,2)</b>	<b>0,038</b>
Zmiana odsetka poranków wolnych od objawów		599	19,5 (1,33)	586	15,6 (1,34)	<b>3,8 (0,2; 7,4)</b>	<b>0,036</b>
Zmiana odsetka nocy bez przerwania snu			18,0 (1,11)		16,9 (1,12)	1,1 (-1,9; 4,0)	0,467

\*\* Średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe (SD);

# obliczenia autorów AKL wnioskodawcy, w publikacji Kerstjens 2020 nie podano różnicy między grupami (MD)

## w AKL wnioskodawcy nie podano wartości-p, wynik obliczeń analityków Agencji, MD=-32 (95% CI: -53,34; -11,86), p=0,002

<sup>A</sup> Równoważne dawki prednizonu.

<sup>^</sup> wartości podane w AKL wnioskodawcy na podstawie danych w suplemencie do publikacji Kerstjens 2020

<sup>^^</sup> wartości odnalezione przez analityków Agencji na podstawie danych z raportów Clinicaltrialsregister.eu oraz Novartis do badania IRIDIUM, różnice w wartościach wejściowych nie wpłynęły na raportowaną różnicę średnich (MD), wnioskodawca nie przedstawił danych dla 52. tyg. Skróty: ACQ – kwestionariusz kontroli nasilenia astmy, ang. Asthma Control Questionnaire.

**Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności – nasilenie objawów astmy mierzone kwestionariuszem ACQ-7 w okresie 24 tyg. leczenia na podstawie publikacji Kerstjens 2020 (załączniki do publikacji głównej)**

Punkt końcowy	Okres obs. (tyg.)	MF/IND/GLY	FP/SAL	OR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	P <sup>#</sup>
		n/N (%)	n/N (%)			
MCID ACQ-7	26	403/566 (71)	379/562 (67)	1,21 (0,93; 1,57)	0,04 (-0,02; 0,09)*	0,151
	52	435/552 (79)	398/547 (73)	<b>1,41 (1,06; 1,86)</b>	<b>17 (10; 102)**</b>	<b>0,017</b>

# wartość podana w suplemencie do publikacji Kerstjens 2020;

\* obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy, wynik uzyskany przez analityków Agencji OR=1,19 (0,93; 1,54), RD=0,04 (-0,02; 0,09), p=0,17;

\*\* obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy, wynik uzyskany przez analityków Agencji OR=1,39 (1,05; 1,84), NNT=17 (10; 102), p=0,019

Skróty: MCID ACQ-7 - minimalna, klinicznie istotna różnica (minimal clinically important difference) – w przypadku kwestionariusza ACQ-7 minimalnie istotna klinicznie poprawa definiowana jest jako poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej; ACQ – kwestionariusz kontroli nasilenia astmy, ang. Asthma Control Questionnaire

**Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności – ciężkie powikłania astmy w okresie 52 tyg. leczenia na podstawie publikacji Kerstjens 2020 (załączniki do publikacji głównej)**

Punkt końcowy	MF/IND/GLY	FP/SAL	OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	p
	n/N (%)	n/N (%)			
Ciężkie powikłania astmy	9/616 (1)	7/618 (1)	1,29 (0,48; 3,50)	0,003 (-0,01; 0,02)	0,61 <sup>#</sup>

\*\* obliczenia autorów AKL wnioskodawcy. W publikacji Kerstjens 2020 podano jedynie odsetki pacjentów, u których odnotowano ciężkie powikłania astmy;

# w AKL wnioskodawcy nie podano wartości-p, wyn k obliczeń analityków Agencji, OR=1,29 (95% CI: 0,48; 3,5), p=0,61  
 Złożony punkt końcowy dotyczący ciężkich powikłań astmy był oceniany przez niezależną komisję orzekającą (independent adjudication committee) i definiowano go jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą.# w AKL wnioskodawcy nie podano wartości-p, wynik obliczeń analityków Agencji, OR=1,29 (95% CI: 0,48; 3,5), p=0,61

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **Porównane bezpośrednio wysoka dawka MF/IND/GLY vs wysoka dawka FP/SAL+TIO (badanie ARGON)**

W badaniu ARGON w 24 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka zgonu (w grupie FP/SAL+TIO wystąpił jeden zgon z powodu udaru krwotocznego, niezwiązany z astmą), zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem i podejrzewanych o związek z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii między grupą chorych przyjmujących MF/IND/GLY, a grupą stosującą FP/SAL+TIO.

W niniejszej analizie przedstawiono również poszczególne AE, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup. Wśród powyższych poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono IS różnic pomiędzy analizowaną terapią, a komparatorem dla: zaostrzeń astmy, zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, zapalenia oskrzeli.

Szczegółową analizę bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.4.

**Tabela 30. Analiza bezpieczeństwa – okres obserwacji 24 tyg.<sup>^</sup>, dane dychotomiczne na podstawie publikacji Gessner 2020**

Punkt końcowy		MF/IND/GLY	FP/SAL+TIO	OR (95% CI)**	RD/NNT (95% CI)**	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Zgon*		0/476 (0)	1/475 (<1)	0,33 (0,01; 8,17)	-0,002 (-0,01; 0,004)	bd
AE	Ogółem	249/476 (52)	245/475 (52)	1,03 (0,80; 1,33)	0,01 (-0,06; 0,07)	bd
	Podejrzewane o związek z leczeniem	26/476 (6)	19/475 (4)	1,39 (0,76; 2,54)	0,01 (-0,01; 0,04)	bd
SAE ogółem		18/476 (4)	19/475 (4)	0,94 (0,49; 1,82)	-0,002 (-0,03; 0,02)	bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii		3/476 (1)	3/475 (1)	1,00 (0,20; 4,97)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	bd
<b>AE<sup>#</sup></b>						
Zaostrzenie astmy		115/476 (24)	126/475 (27)	0,88 (0,66; 1,18)	-0,02 (-0,08; 0,03)	bd
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła		34/476 (7)	43/475 (9)	0,77 (0,48; 1,24)	-0,02 (-0,05; 0,02)	bd
Zapalenie oskrzeli		22/476 (5)	19/475 (4)	1,16 (0,62; 2,18)	0,01 (-0,02; 0,03)	bd

\* zgon niezwiązany z astmą, śmierć z powodu udaru krwotocznego

\*\* obliczenia dokonane przez autorów AKL wnioskodawcy

# w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zdarzeń występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów, w którejkolwiek z grup

<sup>^</sup> Zdarzenia niepożądane zbierano począwszy od lub po pierwszym podaniu badanego leku, ale nie później niż 7 dni (30 dni w przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych) po ostatnim podaniu

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, bd – brak danych

##### **Porównane bezpośrednio wysoka dawka MF/IND/GLY vs wysoka dawka FP/SAL (badanie IRIDIUM)**

W okresie obserwacji wynoszącym średnio 52 tyg. nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka zgonu (w grupie MF/IND/GLY w wysokiej dawce wystąpił 2 zgon), zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, podejrzewanych o związek z leczeniem i prowadzących do zaprzestania terapii, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) między grupą chorych przyjmujących MF/IND/GLY, a grupą stosującą FP/SAL.

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 analizowaną terapią, a komparatorem dla: zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, zapalenia oskrzeli i bakteryjnej infekcji górnych dróg oddechowych.

IS różnice na korzyść MF/IND/GLY wykazano w odniesieniu do zaostrzeń astmy, infekcji górnych dróg oddechowych i wirusowych infekcji dróg oddechowych (odpowiednio OR=0,67 (0,53; 0,84), 0,62 (0,39; 0,97) i 0,43 (0,25; 0,73), przy czym wartość NNT dla AE dot. infekcji górnych dróg oddechowych wyniosła 33, przy bardzo szerokim przedziale ufności (NNT=33 (18; 422)).

Szczegółową analizę bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 7.4.

**Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa – okres obserwacji ok. 52 tyg.<sup>^</sup>, dane dychotomiczne na podstawie publikacji Gessner 2020**

Punkt końcowy		MF/IND/GLY	FP/SAL	OR (95% CI)*	RD/NNT (95% CI)*	p
		n/N (%)	n/N (%)			
Zgon**		2/616 (<1)	0/618 (0)	5,03 (0,24; 105,04)	0,003 (-0,002; 0,01)	bd
AE	Ogółem	458/616 (74)	487/618 (79)	0,78 (0,60; 1,02)	0,02 (-0,09; 0,003)	bd
	Podjęzowane o związek z leczeniem	51/616 (8)	51/618 (8)	1,00 (0,67; 1,50)	0,0003 (-0,03; 0,03)	bd
SAE ogółem		46/616 (7)	39/618 (6)	1,20 (0,77; 1,86)	0,01 (-0,02; 0,04)	bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii		13/616 (2)	21/618 (3)	0,61 (0,30; 1,24)	-0,01 (-0,03; 0,01)	bd
<b>AE<sup>#</sup></b>						
Zaostrzenie astmy		247/616 (40)	309/618 (50)	<b>0,67 (0,53; 0,84)</b>	<b>NNT=11 (7; 23)</b>	bd
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła		64/616 (10)	83/618 (13)	0,75 (0,53; 1,06)	-0,03 (-0,07; 0,01)	bd
Zapalenie oskrzeli		49/616 (8)	55/618 (9)	0,88 (0,59; 1,32)	-0,01 (-0,04; 0,02)	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych		33/616 (5)	52/618 (8)	<b>0,62 (0,39; 0,97)</b>	<b>NNT=33 (18; 422)</b>	bd
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych		21/616 (3)	47/618 (8)	<b>0,43 (0,25; 0,73)</b>	<b>NNT=24 (15; 61)</b>	bd
Bakteryjna infekcja górnych dróg oddechowych		17/616 (3)	29/618 (5)	0,58 (0,31; 1,06)	-0,02 (-0,04; 0,002)	bd

\* obliczenia dokonane przez autorów AKL wnioskodawcy

\*\* zgon niezwiązany z astmą, śmierć jednego pacjenta z powodu rozwarstwienia aorty, a w przypadku drugiego był to zgon nagły

# w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zdarzeń występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów, w którejkolwiek z grup

<sup>^</sup> Zdarzenia niepożądane zbierano od pierwszej dawki badanego leku do końca badanego leczenia plus 30 dni (średnio 52 tygodnie, do 416 dni)

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, bd – brak danych

## 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

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w okresie 52 tygodni były: astma (zaostrenie) (41,8%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (10,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (5,6%) i ból głowy (4,2%).

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) produktu Enerzair Breezhaler należą: zapalenie błony śluzowej, astma (zaostrenie), natomiast do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydoza (jamy ustnej, kandydoza części ustnej gardła), zakażenia układu moczowego (bezobjawowy bakteriomocz, bakteriomocz, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie cewki moczowej, zakażenie układu moczowego, wirusowe zakażenie układu moczowego), nadwrażliwość (osutka polekowa, nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość, wysypka, wysypka ze świądem, pokrzywka), ból głowy (ból głowy, napięciowy ból głowy), tachykardia (tachykardia zatokowa, tachykardia nadkomorowa, tachykardia), ból jamy ustnej i gardła (odynofagia, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, podrażnienie gardła), kaszel, dysfonia, zapalenie żołądka i jelit (przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie żołądka i jelit, stan zapalny w obrębie żołądka i jelit), bóle mięśniowo-szkieletowe (ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi), skurcze mięśni i gorączka.

- 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 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.

- Hipokaliemia podczas stosowania agonistów receptorów beta-adrenergicznych

Agoniści receptorów beta2-adrenergicznych mogą powodować istotną hipokaliemię u niektórych pacjentów, co może potencjalnie wpływać niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy.

- Hiperglikemia

Inhalacja dużych dawek agonistów receptorów beta2-adrenergicznych i kortykosteroidów może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu. Po rozpoczęciu leczenia produktem Enerzair Breezhaler, u pacjentów z cukrzycą należy jeszcze uważniej kontrolować stężenie glukozy w osoczu. Nie badano stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II.

- Działanie przeciwocholinergiczne związane z glikopironium

Podobnie jak w przypadku innych przeciwocholinergicznych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub zatrzymaniem moczu.

- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek



U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializy należy zachować ostrożność.

- Zapobieganie infekcjom jamy ustnej i gardła

W celu zmniejszenia ryzyka kandydozy jamy ustnej i gardła należy zalecić pacjentom płukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połykania lub mycie zębów po inhalacji przepisanej dawki.

- 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 Enerzair Breezhaler.

#### EMA, FDA, URPL

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

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian, MF/IND/GLY) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem (LABA, long acting  $\beta$ 2-agonists) i kortykosteroidem wziewnym (ICS, inhaled corticosteroids) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

W procesie wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano dwa badania RCT, bezpośrednio porównujące ocenianą technologię MF/IND/GLY, względem FP/SAL + TIO (flutikazon propionian/salmeterol + tiotropium, w dawce 1000/100 + 5  $\mu$ g/dobę) (badanie ARGON) oraz względem FP/SAL (flutikazon propionian/salmeterol, w dawce 1000/100  $\mu$ g/dobę) (badanie IRIDIUM), przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS+LABA:

#### Porównane bezpośrednie wysoka dawka MF/IND/GLY vs wysoka dawka FP/SAL+TIO (badanie ARGON)

W badaniu ARGON wykazano, że terapia MF/IND/GLY jest nie gorsza od FP/SAL + TIO pod względem poprawy jakości życia pacjentów z astmą mierzoną kwestionariuszem AQLQ-S po 24 tyg. leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią MF/IND/GLY i FP/SAL+TIO po 24 tygodniach terapii, w zakresie: średniej rocznej częstości występowania zaostrzeń (z wyjątkiem zdarzeń określonych jako umiarkowane, które rzadziej raportowano u pacjentów otrzymujących MF/IND/GLY). Brak statystycznie istotnych różnic odnotowano również w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali minimalnie istotną klinicznie poprawę nasilenia objawów astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7.

IS różnice na korzyść MF/IND/GLY vs. FP/SAL+TIO odnotowano natomiast dla punktów końcowych dotyczących: odsetka pacjentów, którzy uzyskali minimalnie istotną klinicznie poprawę wyniku w kwestionariuszu AQLQ-S (poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej), jakości życia mierzonej kwestionariuszem SGRQ (różnica między grupami nie była jednak istotna klinicznie, za minimalną istotną klinicznie różnicę uznaje się zmianę punktacji o 4 pkt.), poprawy nasilenia objawów astmy mierzonej za pomocą kwestionariusza ACQ-7 oraz zmiany wszystkich ocenianych parametrów spirometrycznych, w tym t-FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75%</sub> oraz poranny/wieczorny PEF.

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu ARGON, w 24 tyg. okresie obserwacji, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą chorych przyjmujących MF/IND/GLY, a grupą stosującą FP/SAL+TIO w ocenie ryzyka zgonu, zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem i zdarzeń niepożądanych podejrzewanych o związek z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii

#### Porównane bezpośrednio wysoka dawka MF/IND/GLY vs wysoka dawka FP/SAL (badanie IRIDIUM)

W badaniu IRIDIUM nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią MF/IND/GLY i FP/SAL po 52 tygodniach terapii, w zakresie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S, czasu do wystąpienia pierwszej hospitalizacji w związku z wystąpieniem zaostrzeń astmy, czasu do zaprzestania leczenia z powodu zaostrzenia, poprawy nasilenia objawów astmy mierzonej za pomocą kwestionariusza ACQ-5, liczby inhalacji lekiem ratunkowym, odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej, średniego dziennego nasilenia objawów, odsetka dni wolnych od objawów, odsetka nocy bez przerwania snu oraz ciężkich powikłań astmy.

IS różnice na korzyść MF/IND/GLY vs. FP/SAL odnotowano natomiast dla punktów końcowych dotyczących występowania zaostrzeń ogółem (jak również z uwzględnieniem stopnia ciężkości zaostrzeń), dłuższego czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia ogółem (jak również z uwzględnieniem stopnia ciężkości zaostrzeń), czasu trwania poszczególnych typów zaostrzeń, poprawy wszystkich ocenianych parametrów spirometrycznych (t-FEV1, poranny/wieczorny PEF, t-FVC, FEF<sub>25-75%</sub>), redukcji nasilenia objawów astmy mierzonych za pomocą kwestionariusza ACQ-7 (w tym również minimalnie istotnej klinicznie poprawy wyniku ACQ-7 (poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej)), zmniejszenia średniej dawki doustnych kortykosteroidów użytych do leczenia zaostrzeń, zwiększenia odsetka dni wolnych od objawów w ciągu dnia oraz odsetka poranków wolnych od objawów w ciągu dnia.

W raporcie EPAR wskazuje się, że minimalna istotna klinicznie zmiana (wartość MCID) dla FEV1 nie została rygorystycznie ustalona w leczeniu astmy. Natomiast prawdopodobne jest, że zmiany FEV1 o 100–200 ml mają znaczenie kliniczne. Tym samym uzyskana różnica między ocenianymi grupami MF/IND/GLY vs. FP/SAL w zakresie poprawy parametru FEV-1 w 52 tyg. uzyskała poziom istotności klinicznej (MD=145 (95% CI: 111; 180). Niemniej zgodnie z informacjami podanymi w raporcie CATH 2021 (odwołując się do publikacji Santanello 1999) oraz informacją podaną w opinii otrzymanej od prof. Kariny Jahnz-Różyk, wartość minimalnej odczuwalnej przez pacjenta poprawy FEV1 wynosi 230 ml. Przyjmując MCID dla FEV1 na poziomie 230 ml, różnica uzyskana w badaniu IRIDIUM w zakresie poprawy FEV1 nie jest klinicznie istotna.

Różnica uzyskana między ocenianymi grupami osiągnęła poziom istotności klinicznej w zakresie poprawy parametru PEF (minimalna odczuwalna przez pacjenta poprawa PEF wynosi 18,8 l/min, wg Santanello 1999, raport CATH 2021). Dla pozostałych ocenianych parametrów spirometrycznych nie zdefiniowano istotnej klinicznie poprawy w populacji pacjentów z astmą.

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu IRIDIUM, w 52 tyg. obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą chorych przyjmujących MF/IND/GLY, a grupą stosującą FP/SAL w ocenie ryzyka zgonu, zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, podejrzewanych o związek z leczeniem i prowadzących do zaprzestania terapii, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).

Przedmiotowa analiza kliniczna, cechuje się kilkoma istotnymi ograniczeniami. W badaniach przedstawiono wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana. Do badań ARGON i IRIDIUM włączano pacjentów, którzy nie uzyskali dotychczas wystarczającej kontroli astmy zarówno przy stosowaniu średnich jak i wysokich dawek ICS/LABA, natomiast oceniane wskazanie dotyczy pacjentów stosujących uprzednio leczenie z zastosowaniem jedynie wysokich dawek ICS + LABA. W badaniu ARGON wysokie dawki ICS/LABA stosowało ok. 50% pacjentów w obu ramionach MF/IND/GLY i FP/SAL+TIO. Natomiast w badaniu IRIDIUM ok. 37% pacjentów w obu grupach MF/IND/GLY i FP/SAL.

Ponadto w analizie nie uwzględniono również wszystkich możliwych do zastosowania u pacjentów w Polsce opcji leczenia, w tym refundowanych ze środków publicznych terapii. 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. Należy zauważyć, iż w przypadku analizy dostarczonej do kanadyjskiej agencji CADTH (data publikacji raportu: styczeń 2021 r.) wnioskodawca przedstawił analizę wykonalności porównania pośredniego techniką metaanalizy sieciowej (ang. *network meta-analysis*, NMA) pomiędzy MF/IND/GLY, 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 zaostrzeń, nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy sieciowej.

## 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

Ocena opłacalności terapii z użyciem produktu Enerzair Breezhaler (mometazon furoinian / indakaterol / glikopironium, MF/IND/GLY) stosowanego w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem (LABA) i kortykosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z wysokimi dawkami ICS/LABA stosowanymi w połączeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych LAMA (ICS/LABA + LAMA) oraz analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania z terapią wysokimi dawkami ICS/LABA.

##### Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją tj. terapię produktem leczniczym Enerzair Breezhaler (MF/IND/GLY) porównano terapią wysokimi dawkami ICS/LABA + LAMA (CMA) oraz z terapią wysokimi dawkami ICS/LABA (CUA).

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Dla obu technik analitycznych przyjęto dożywotni, 50-letni horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy, 1-roczy horyzont. Średni wiek pacjentów wchodzących do modelu (52 lata dla porównania z ICS/LABA oraz 53 lata dla porównania z ICS/LABA + LAMA) przyjęto na podstawie badań IRIDIUM i ARGON włączonych do analizy klinicznej.

##### Dyskontowanie

Przyjęta roczna stopa dyskontowa wyniosła 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

##### Model analizy kosztów-użyteczności i analizy minimalizacji kosztów

Zarówno CMA jak i CUA przeprowadzono wykorzystując ten sam model, opracowany w programie MS Excel, który został oparty o model globalny wnioskodawcy i dostosowany do warunków polskich.

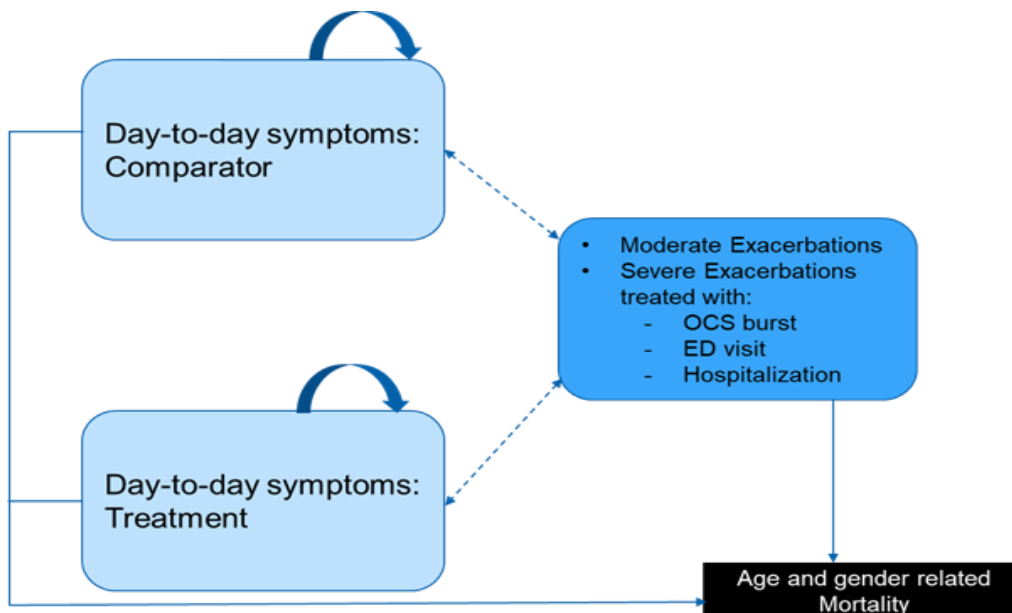
W modelu przyjęto 4-tygodniowe długości cykli, które odpowiadają średniemu czasowi trwania zaostrzeń astmy, w analizowanej populacji czyli pacjentów z diagnozą umiarkowanej do ciężkiej astmy, u których nie uzyskano kontroli choroby mimo dotychczas zastosowanego leczenia. Charakterystyka populacji (wiek i odsetek kobiet, wpływające na przeżycie i użyteczności) została określona na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej (IRIDIUM i ARGON).

Model uwzględnia 3 stany, w jakich mogą znaleźć się pacjenci w analizowanym wskazaniu:

- brak zaostrzeń choroby czyli występowanie codziennych objawów astmy,
- zaostrzenia choroby,
- zgon.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu AE wnioskodawcy.

Rysunek 2. Schemat modelu AE wnioskodawcy



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

##### Skuteczność kliniczna

Z uwagi na charakter zastosowanej techniki analitycznej tj. CMA, założono, że efekty kliniczne uzyskane w trakcie stosowania produktu Enerzair oraz terapii ICS/LABA w wysokich dawkach są jednakowe. W analizie uwzględniono założenie o tej samej częstości zaostrzeń dla terapii preparatem Enerzair Breezhaler oraz terapii ICS/LABA + LAMA. Nie uwzględniono żadnych innych parametrów skuteczności.

##### Uwzględnione koszty

W modelu CMA uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty wnioskowanej interwencji i komparatorów,

##### Koszt produktu Enerzair Breezhaler

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.

Tabela 32. Koszty produktu Enerzair Breezhaler

Produkt	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Limit finansowania	WDŚ [PLN]
Enerzair Breezhaler, proszek do inhalacji, 114/46/136 ug					

##### Koszty komparatora

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej terapię produktem Enerzair Breezhaler porównano z terapią wysokimi dawkami ICS/LABA + LAMA (w dwóch inhalatorach), które wnioskodawca uznał za aktualny standard postępowania w ocenianym wskazaniu. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym komparatorem są wszystkie preparaty FP/SAL + TIO, a także wariant gdzie komparatorem są preparaty o najniższym 1-dniowym koszcie jednostkowym z grup leków ICS/LABA i LAMA.

Koszty wyznaczone na podstawie średnich cen za dzienną dawkę ważoną liczbą sprzedanych jednostek (dziennych dawek leku) w okresie sierpień 2019 r. – lipiec 2020 r. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie dane sprzedażowe dla dorosłych pacjentów w oparciu o dane ze statystyk JGP za lata 2017-2018. Źródłem cen leków było aktualne obwieszczenie MZ (z 18.02.2021 roku) oraz dane z serwisu IkarPro. W swoich obliczeniach wnioskodawca uwzględnił jedynie preparaty ICS/LABA dostępne w jedynym inhalatorze.

Wnioskodawca wprowadził również korektę dla leków wydawanych bezpłatnie dla pacjentów z grupy wiekowej 75+.

Ponieważ w leczeniu astmy zarejestrowany jest tylko jeden preparat z grupy leków LAMA Spirivat Respimat (tiotropium), który ze środków publicznych refundowany jest jedynie w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP), w analizie przyjęto założenie, że pacjenci bez współistniejącej POCHP będą ponosili pełny koszt zakupu tego leku, natomiast wśród pacjentów ze współistniejącą POChP uwzględniono średni koszt refundowanych leków zawierających tiotropium.

Średnie roczne koszty terapii wysoki dawkami ICS/LABA + LAMA przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 33. Założenia AE - roczne koszty terapii komparatorami**

Schemat leczenia	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Wysokie dawki ICS + LABA + LAMA		

Skróty: ICS - glikokortykosteroidy wziewne, LABA - długodziałający  $\beta$ 2-agonista /  $\beta$ 2-mimetyk, LAMA - długodziałający antagonist receptorów muskarynowych

### **Analiza kosztów użyteczności (CUA)**

#### **Skuteczność kliniczna**

W modelu CUA analizy ekonomicznej, w przypadku porównania analizowanej interwencji z ICS/LABA, wnioskodawca uwzględnił następujące efekty zdrowotne:

- klinicznie istotne ciężkie zaostrzenia choroby:
  - zaostrzenia wymagające podania doustnych OCS,
  - zaostrzenia wymagające wizyty na oddziale ratunkowym (wizyta w SOR),
  - zaostrzenia wymagające hospitalizacji,
- jakość życia.

W analizie nie uwzględniono zaostrzeń choroby w stopniu umiarkowanym, co wnioskodawca uzasadnił brakiem dowodów ich wpływu na jakość życia pacjentów oraz znikomym kosztem leczenia (obejmującym podanie glikokortykosteroidów przez kilka dni). Częstość występowania ciężkich zaostrzeń jest zależna od rodzaju zastosowanej terapii i zaczerpnięto ją z badania IRIDIUM uwzględnionego w analizie klinicznej:

Wartości przyjęte w scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy zamieszczono w tabeli poniżej. W ramach analizy wrażliwości dla porównania z ICS/LABA testowano alternatywne wartości zaostrzeń dla terapii preparatem Enerzair Breezhaler w zakresie 0,20 – 0,33.

**Tabela 34. Przyjęte w scenariuszu podstawowym AE wartości rocznej liczby ciężkich zaostrzeń**

Interwencja	badanie IRIDIUM
Enerzair Breezhaler	0,26 [0,22; 0,31]
ICS/LABA w wysokich dawkach	0,45 [0,39; 0,53]

\* średnia dla obu ramion (w ramach CMA założono tą samą częstość zaostrzeń dla interwencji i komparatora)

Skróty: ICS - glikokortykosteroidy wziewne, LABA - długodziałający  $\beta$ 2-agonista /  $\beta$ 2-mimetyk,

Odsetki pacjentów, u których występują różne typy ciężkich zaostrzeń (wymagające podania doustnych OCS, wizyty w SOR czy hospitalizacji), przyjęto w modelu na podstawie danych zaczerpniętych z raportu opracowanego w 2018 roku przez amerykański *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości tych odsetków określone na podstawie analizy ekonomicznej dla leku Spiriva Respimat ocenianego przez AOTMiT w 2015 roku.

Uwzględnione w analizie wnioskodawcy odsetki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35. Odsetki pacjentów wg podziału na rodzaj leczenia ciężkich zaostrzeń**

Wariant	OCS	SOR	Hospitalizacja	Źródło
Analiza podstawowa	90%	5%	5%	ICER 2018
Analiza wrażliwości	68%	4%	29%	ICER 2018, analiza ekonomiczna dla Spiriva Respimat

Skróty: OCS - glikokortykosteroidy doustne, SOR – szpitalny oddział ratunkowy

W modelu nie uwzględniono również śmiertelności wynikającej z zaostrzeń choroby. Podejście to wnioskodawca uzasadnił brakiem raportowanych zgonów w kluczowych badaniach włączonych do analizy klinicznej. W związku z tym, w scenariuszu podstawowym stan „zgon” obejmuje jedynie zgony wynikające ze śmiertelności ogólnej zależnej od płci i wieku pacjentów. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz zakładający 1,5-krotnie wyższą śmiertelność pacjentów z astmą względem populacji ogólnej.

### Uwzględnione koszty

W modelu CUA uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty leczenia ciężkich zaostrzeń.

### Koszt produktu Enerzair Breezhaler

Koszt wnioskowanej terapii przyjęto analogicznie do analizy CMA.

### Koszty komparatorów

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej terapię produktem Enerzair Breezhaler porównano z terapią wysokimi dawkami ICS/LABA. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym komparatorem są wszystkie preparaty FP/SAL, a także wariant gdzie komparatorem są preparaty o najniższym 1-dniowym koszcie jednostkowym z grup leków ICS/LABA.

Koszty, podobnie jak w przypadku CMA, wyznaczono na podstawie średnich cen za dzienną dawkę ważoną liczbą sprzedanych jednostek (dziennych dawek leku) w okresie sierpień 2019 r. – lipiec 2020 r. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie dane sprzedażowe dla dorosłych pacjentów w oparciu o dane ze statystyk JGP za lata 2017-2018. Źródłem cen leków było aktualne obwieszczenie MZ (z 18.02.2021 roku) oraz dane z serwisu IkarPro. Ponieważ międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie preparatów ICS/LABA dostępnych w jednym inhalatorze, w swoich obliczeniach wnioskodawca uwzględnił jedynie preparaty tego typu.

Wnioskodawca wprowadził również korektę dla leków wydawanych bezpłatnie dla pacjentów z grupy wiekowej 75+.

Średnie roczne koszty terapii wysokimi dawkami ICS/LABA przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Założenia AE - roczne koszty terapii komparatorami**

Schemat leczenia	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Wysokie dawki ICS + LABA		

Skróty: ICS - glikokortykosteroidy wziewne, LABA - długodziałający  $\beta$ 2-agonista /  $\beta$ 2-mimetyk,

### Koszty leczenia zaostrzeń

W analizie wnioskodawca rozdzielił koszty leczenia ciężkich zaostrzeń na 2 rodzaje:

- koszty zaostrzeń wymagających hospitalizacji,

- koszty zaostrzeń niewymagających hospitalizacji (zaostrzenia wymagające podania doustnych OCS oraz zaostrzenia wymagające wizyty na SOR).

Koszt hospitalizacji z powodu ciężkich zaostrzeń choroby oszacowano jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2019 roku. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Założenia AE - koszt hospitalizacji z powodu ciężkich zaostrzeń choroby**

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji [PLN]
D10E Dychawica oskrzelowa > 65 r.ż.	10 412	4073,34
D10F Dychawica oskrzelowa < 66 r.ż.	19 975	2644,25
<b>Średni koszt</b>	-	<b>3133,92</b>

W analizie przyjęto założenie, że pacjenci z ciężkimi zaostrzeniami choroby, u których nie będzie potrzebna hospitalizacja, będą wymagali dwóch dodatkowych specjalistycznych wizyt lekarskich w ramach świadczenia w zakresie leczenia gruźlicy i chorób płuc (zarządzenie Nr 105/2020/DSOZ Prezesa NFZ), którego koszt to 40 zł. Pacjenci ci oprócz wywiadu lekarskiego otrzymają również doustne glikokortykosteroidy (OCS), których średni koszt (19,37 zł) wyznaczono jako średni koszt prednizonu i prednizolonu (wg Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 roku) ważony liczbami sprzedanych jednostek (mg) tych leków w okresie 08.2019–07.2020 roku (wg danych z serwisu IkarPro).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leczenia ciężkich zaostrzeń astmy uwzględnione w modelu AE.

**Tabela 38. Założenia AE - koszty leczenia ciężkich zaostrzeń astmy**

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń wymagających hospitalizacji	3133,92 zł	3133,92 zł
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń niewymagających hospitalizacji	90,88 zł	99,37 zł

### Użyteczności stanów zdrowia




W celu określenia wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny.

Wartości użyteczności dla stanu „brak zaostrzeń choroby” przyjęto na podstawie danych z badania IRIDIUM (dla porównania Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA), w którym jakość życia pacjentów była mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D w 52. tygodniu trwania terapii. Spadki użyteczności związane z zaostrzeniami choroby określono na podstawie danych raportowanych w publikacji Lloyd 2007, w której zawarto wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego wśród 112 pacjentów z Wielkiej Brytanii. W publikacji tej podano spadki użyteczności związane z zaostrzeniem wymagającym podania OCS lub hospitalizacji, natomiast nie wyszczególniono spadku użyteczności związanego z zaostrzeniem wymagającym wizyty na SOR. W modelu wnioskodawcy przyjęto zatem spadek użyteczności związany z tym rodzajem zaostrzeń na poziomie zmniejszenia użyteczności związanym z zaostrzeniem wymagającym zastosowania OCS.

Dodatkowo wartości użyteczności skorygowano wraz z rosnącym wiekiem pacjentów na podstawie danych z publikacji Golicki 2017 oraz Ara 2010 dotyczących odpowiednio populacji Polski i Wielkiej Brytanii.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej.

**Tabela 39. Wartości i źródła przyjętych w analizie użyteczności stanów zdrowia**

Stan zdrowia	Wartość/spadek użyteczności	Źródło
Stan „brak zaostrzeń choroby” dla Enerzair Breezhaler		
Stan „brak zaostrzeń choroby” dla ICS/LABA		
Spadek użyteczności związany z zaostrzeniem wymagającym podania OCS	-0,1	Lloyd 2017



Spadek użyteczności związany z zaostrzeniem wymagającym wizyty na SOR	-0,1	
Spadek użyteczności związany z zaostrzeniem wymagającym hospitalizacji	-0,2	

Skróty: ICS - gl kortykosteroidy wziewne, LABA - długodziałający  $\beta$ 2-agonista /  $\beta$ 2-mimetyk, OCS - kortykosteroidy doustne, SOR – szpitalny oddział ratunkowy.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA + LAMA (CMA)

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej - porównanie z ICS/LABA+LAMA (CMA)

Parametr	Enerzair Breezhaler	ICS/LABA + LAMA
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	
Cena progowa [PLN]	██████████	
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	
Cena progowa [PLN]	██████████	

Skróty: ICS - glikokortykosteroidy wziewne, LABA - długodziałający  $\beta$ 2-agonista /  $\beta$ 2-mimetyk, LAMA - długodziałający antagonist receptorów muskarynowych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania produktu leczniczego Enerzair Breezhaler, w przypadku objęcia go refundacją, będzie ██████████ niż średni koszt terapii ICS/LABA + LAMA, stosowanej w dwóch osobnych podajnikach. Oszacowana różnica w kosztach w przyjętym horyzoncie czasowym wyniesie ok. ██████████ zł z perspektywy NFZ oraz ok. ██████████ zł z perspektywy wspólnej.

Progowe ceny zbytu netto za opakowanie preparatu Enerzair Breezhaler, przy których koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii ICS/LABA + LAMA, wyniosły ██████████ zł z perspektywy NFZ oraz ██████████ zł z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Porównanie Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA (CUA)

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej - porównanie z ICS/LABA (CUA)

Parametr	Enerzair Breezhaler	ICS/LABA
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia* [PLN]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	
Efekt [QALY]	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	
ICUR [zł/QALY]	██████████	
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Koszt leczenia* [PLN]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	

Parametr	Enerzair Breezhaler	ICS/LABA
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

\* w których skład wchodzi koszty leków i koszty leczenia zaostrzeń;

Skróty: QALY – lata życia skorygowane o jakość, ICS - glikokortykosteroidy wziewne, LABA - długodziałający  $\beta$ 2-agonista /  $\beta$ 2-mimetyk, LAMA - długodziałający antagonist receptorów muskarynowych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Enerzair Breezhaler w miejsce terapii ICS/LABA jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł ok. [redacted] zł/QALY., natomiast z perspektywy wspólnej – ok. [redacted] zł/QALY. Obie wartości znajdują się [redacted] aktualnego progu opłacalności w wysokości 155 514 zł/QALY.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

#### Porównanie Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA + LAMA (CMA)

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad terapią ICS/LABA + LAMA w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

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*”. W związku z powyższym istnieje konieczność przeprowadzenia stosowanych obliczeń względem najtańszego połączenia leków dla poszczególnych komparatorów: FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM.

Wnioskodawca przeprowadził obliczenia ceny produktu leczniczego Enerzair Breezhaler względem najtańszego preparatu z grupy ICS/LABA w skojarzeniu z TIO. Oszacowane ceny były [redacted] od cen wnioskowanych. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej - cena wg art. 13 ust. 3

Parametr	Enerzair Breezhaler	ICS/LABA + LAMA	Cena wg art. 13 ust. 3
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>			
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### Porównanie Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA (CUA)

W analizie wnioskodawcy oszacowano również cenę zbytu netto produktu leczniczego Enerzair Breezhaler, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia terapii ICS/LABA przez terapię lekiem Enerzair Breezhaler jest równy wysokości progu (155 514 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji. Tak oszacowana progowa cena zbytu netto leku Enerzair Breezhaler z perspektywy NFZ wyniosła [redacted] od ceny wnioskowanej. Analogicznie obliczona cena progowa z perspektywy wspólnej wyniosła [redacted] niż wnioskowana cena preparatu. Natomiast ceny progowe obliczone w odniesieniu do najtańszego produktu ICS/LABA (Asaris, który wyznacza podstawę limitu grupy 199.3) wyniosły [redacted] z perspektywy wspólnej.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, testując zmiany najważniejszych parametrów analizy w 14 alternatywnych scenariuszach:

- krótszy, 1-roczy horyzont czasowy;

- brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (dyskonto 0%);
- koszty terapii ICS/LABA wyznaczone dla minimalnych i maksymalnych dziennych dawek;
- koszty komparatorów przyjęte jako koszt preparatów FP/SAL i FP/SAL+TIO;
- całość kosztu preparatów LAMA przyjęte jak dla ogółu pacjentów z POChP (30% odpłatność) lub jak dla pacjentów z ciężką POChP (ryczałt);

Dodatkowo w ramach CUA testowano również:

- zmianę odsetka rocznych ciężkich zaostrzeń;
- zmianę rozkładu ciężkich zaostrzeń leczonych poprzez hospitalizację, na SOR oraz przez podanie OCS;
- 1,5-krotnie wyższą śmiertelność pacjentów w modelu niż w populacji ogólnej;
- alternatywne sposoby dopasowania użyteczności do wieku i płci pacjentów (na podstawie publikacji Ara 2011).



**Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości – analiza deterministyczna dla porównania z ICS/LABA +LAMA**

[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]



Szczegółowe wyniki poszczególnych scenariuszu analizy wrażliwości dla porównania z terapią ICS/LABA przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości – analiza deterministyczna dla porównania z ICS/LABA**

[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]

Poniżej zaprezentowano diagram Tornado przedstawiający scenariusze analizy wrażliwości o największym wpływie na ICUR dla porównania Energair Breezhaler vs terapia ICS/LABA.

Rysunek 3. Diagram Tornado dla wyników deterministycznej analizy wrażliwości



**Probabilistyczna analiza wrażliwości**

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) została przeprowadzona jedynie dla porównania z wysokimi dawkami ICS/LABA przeprowadzonego w formie CUA.

[Redacted]

[Redacted]

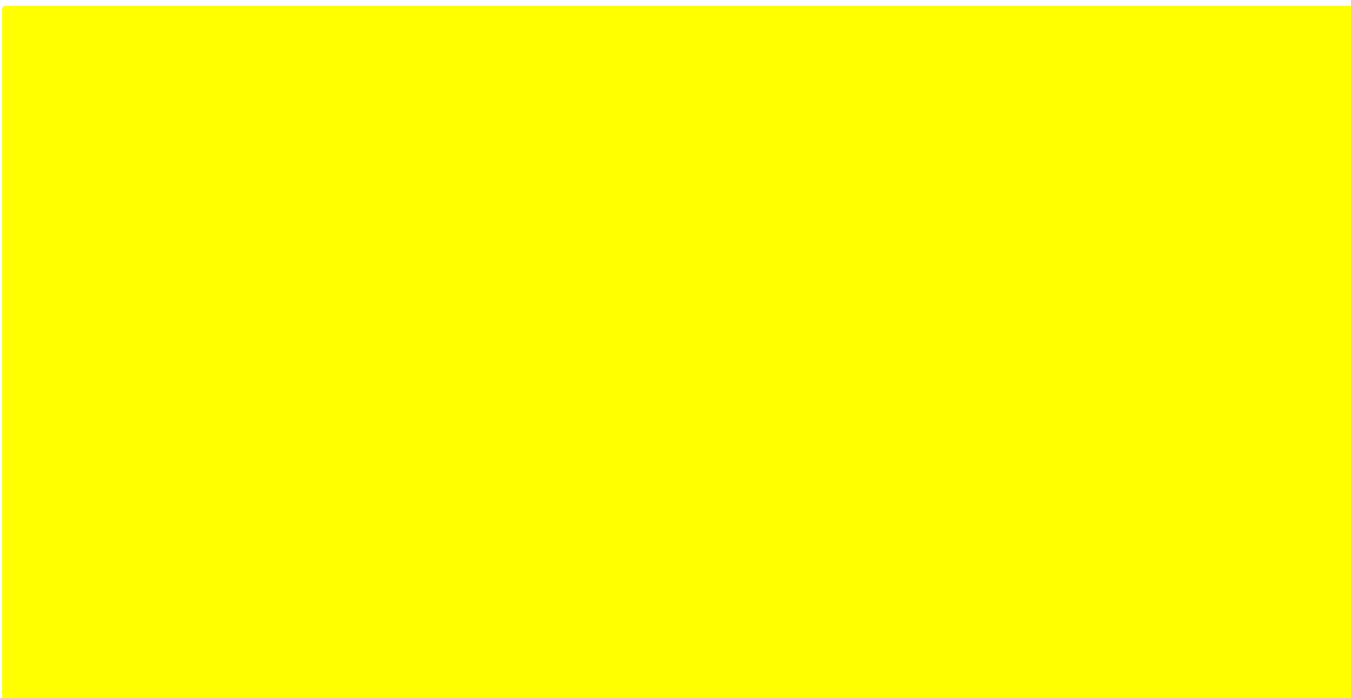
Uzyskane przez wnioskodawcę wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	<p>Wnioskodawca jako główny komparator w analizie klinicznej przyjął terapię FP/SAL + TIO w 2 podajnikach. Należy jednak zwrócić uwagę, że w scenariuszu podstawowym analizie ekonomicznej dokonano porównania kosztów wnioskowanej interwencji ze średnim kosztem wszystkich skojarzeń ICS/LABA + LAMA łącznie, uwzględniając wszystkie refundowane leki z grupy ICS/LABA tj.: FP/SAL, BUD/FORM oraz BDP/FORM.</p> <p>Podobnie w przypadku komparatora dodatkowego, za który wnioskodawca przyjął skojarzenie FP/SAL w wysokich dawkach, natomiast porównanie w scenariuszu podstawowym przeprowadził wobec średniego kosztu wszystkich refundowanych produktów ICS/LABA łącznie.</p> <p>Tym samym, należy podkreślić brak spójności w zakresie komparatorów uwzględnionych w ramach AKL i AE wnioskodawcy.</p> <p>Porównanie kosztów wnioskowanej interwencji z kosztem stosowania produktów zawierających FP/SAL przedstawiono natomiast w ramach analizy wrażliwości. Jednocześnie zasadnym jest przeprowadzenie odrębnych oszacowań uwzględniających inne skojarzenia ICS/LABA tj.: BUD/FORM oraz BDP/FORM.</p> <p>Dodatkowo w opinii analityków zasadnym byłoby przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami obecnie refundowanymi w ramach leczenia wysokimi dawkami ICS/LABA + terapie add-on, które wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję oraz wnioskodawcę są stosowane w analizowanym wskazaniu.</p>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca jako technikę analityczną dla porównania z ICS/LABA wybrał analizę użyteczności kosztów, natomiast dla porównania z terapią ICS/LABA + LAMA analizę minimalizacji kosztów. Biorąc pod uwagę wyniki przedstawione w ramach analizy klinicznej, analitycy Agencji uznają wybór zastosowanych technik analitycznych za zasadny.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	<p>Wnioskodawca przyjął założenie o równej skuteczności wszystkich produktów z grupy ICS/LABA na podstawie przeglądu systematycznego CADTH – Bond 2009 oraz wytycznych praktyk klinicznych.</p> <p>Należy podkreślić, iż analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona jedynie dla porównania z FP/SAL w wysokich dawkach + TIO oraz FP/SAL w wysokich dawkach. Wnioskodawca nie dostarczył dowodów naukowych uzyskanych w drodze przeglądu systematycznego wskazujących na taką samą skuteczność różnych skojarzeń dwulekowych ICS/LABA oraz skojarzeń trójlekowych ICS/LABA + LAMA.</p>
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy (50 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo. Wybrany zestaw użyteczności został uzasadniony, a w analizie wrażliwości przetestowano alternatywne sposoby dopasowania wartości tych użyteczności do wieku i płci pacjentów.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości i analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 50 AE wnioskodawcy):

- *Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Tym samym ograniczenia analizy klinicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.*
- *W badaniach oceniających preparat Enerzair Breezhaler nie raportowano zgonów związanych z astmą. W związku z tym w analizie uwzględniono śmiertelność jak dla populacji ogólnej. W rzeczywistości śmiertelność wśród pacjentów z populacji docelowej w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badań, ze względu na obciążenie chorobą, może być wyższa, co nie zostało uwzględnione ze względu na brak odpowiednich danych. Niemniej jednak założenie dotyczy zarówno interwencji ocenianej, jak i komparatorów, zatem nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Założenie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości.*
- *Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, tym samym zakładając, że porównywane interwencji stosowane są do końca życia pacjentów. W rzeczywistości pacjenci w przebiegu choroby mogą zmieniać stosowane leczenie. Roczny horyzont czasowy został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.*

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- *W scenariuszu podstawowym analizy kosztów użyteczności nie uwzględniono śmiertelności ani przerwania leczenia wynikających z zaostrzeń choroby. Wnioskodawca uzasadnił takie podejście brakiem raportowanych zgonów w kluczowych badaniach włączonych do analizy klinicznej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz zakładający 1,5-krotnie wyższą śmiertelność pacjentów z astmą względem populacji ogólnej.*

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 50 AE wnioskodawcy):

- *Podział ciężkich zaostrzeń ze względu na związany z ich wystąpieniem sposób postępowania (hospitalizacja, SOR, OCS) określono na podstawie danych ICER. Biorąc pod uwagę, że zgodnie ze wspomnianymi danymi 90% zaostrzeń wymaga wyłącznie stosowania OCS (co jest opcją najtańszą z rozważanych), a częstość występowania zaostrzeń jest niższa dla Enerzair Breezhaler niż dla ICS/LABA, założenie to ma charakter konserwatywny.*
- *Wartości użyteczności stanów zdrowia w analizie zostały przyjęte zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, w którym dokonano kompilacji różnych źródeł danych, a w przypadku braku szczegółowych danych przyjęto arbitralne założenia. Wpływ tego podejścia na wyniki analizy testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.*
- *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.*
- *Koszty komparatorów 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  $\geq 18$  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.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- W modelu nie uwzględniono wpływu wystąpienia zaostrzeń choroby w stopniu umiarkowanym, co wnioskodawca uzasadnił brakiem dowodów ich wpływu na jakość życia pacjentów oraz niedużym kosztem leczenia (podanie glikokortykosteroidów przez kilka dni). W badaniu IRIDIUM włączonym do analizy klinicznej raportowano wyższą częstość występowania zaostrzeń umiarkowanych w ramieniu ICS/LABA w wysokich dawkach względem ramienia preparatu Enerzair Breezhaler, zatem nieuwzględnienie ich w kosztach jest podejściem konserwatywnym.
- Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono odpowiednich danych, w modelu wnioskodawcy przyjęto spadek użyteczności związany z zaostrzeniem wymagającym wizyty na SOR na poziomie spadku użyteczności związanego z zaostrzeniem wymagającym zastosowania OCS. Biorąc pod uwagę występowanie większej liczby ciężkich zaostrzeń w ramieniu komparatora podejście to można uznać za konserwatywne.
- Brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego leku. W analizie ekonomicznej dane dotyczące skuteczności oparto na wynikach AKL z pierwszego roku leczenia, które następnie ekstrapolowano na następne lata.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości skrajnych, sprawdzenie kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych oraz testowanie powtarzalności wyników.

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

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. Nie odnalazł jednak analiz dla wnioskowanej interwencji w populacji zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy.

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy odnaleźli analizę przeprowadzoną przez kanadyjską agencję CADTH (publikacja w styczniu 2021 roku). Wnioski z tej analizy są tożsame z przyjętymi w niniejszej AWA, a analizowana technologia jest efektywna kosztowo wg założeń przyjętych na potrzeby kanadyjskiego rynku. Jako ograniczenia eksperci CADTH wskazali na brak długoterminowych danych dotyczących efektywności leku (część wyników badania IRIDIUM dostępna była po 26 tyg. leczenia, a wyniki badania ARGON dostępne były po 24 tyg. leczenia). Według autorów kanadyjskiej rekomendacji takie badania powinny obejmować min. 12 miesięcy, aby oddać ewentualną zmienną skuteczność leku w każdej z 4 pór roku. Ponadto eksperci CADTH wskazali, że już niewielkie pogorszenie skuteczności wnioskowanego leku może powodować zmianę wnioskowania z analizy i kosztową nieefektywność technologii.

Wnioskodawca nie odnalazł również badań umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej dla porównania Enerzair Breezhaler z terapią ICS/LABA. Nie zdecydował się również na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej dla porównania wnioskowanej technologii z terapią ICS/LABA + LAMA, uzasadniając takie podejście przyjętą techniką porównania (analiza minimalizacji kosztów).

Szczegółowy opis przeprowadzonych walidacji znajduje się w rozdz. 7 AE wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonej walidacji wewnętrznej można uznać za wystarczający. Walidacja zewnętrzna jest natomiast ograniczona przez brak badań dla terapii ocenianych w ramach niniejszej analizy.

### **5.3.4. Obliczenia własne Agencji**

Porównanie kosztowe z dodatkowymi komparatorami

Porównanie kosztowe z dodatkowymi komparatorami



\*poniżej podano koszty schematów, których wysokość w przypadku refundacji u pacjentów z astmą bez współistniejącej POChP różni się od kosztów oszacowanych dla pacjentów z współistniejącą POChP (różne poziomy refundacji leków u pacjentów z populacji docelowej z i bez współistniejącej POChP). Koszty pozostałych schematów pozostają bez zmian w obu grupach.

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę opłacalności stosowania terapii z użyciem produktu Energair Breezhaler (mometazon furoinian/indakaterol/glikopironium, MF/IND/GLY) stosowanego w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem (LABA) i korytkosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych dawkach, i u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku. Analizę wykonano techniką użyteczności kosztów (CUA) w porównaniu z terapią wysokimi dawkami ICS/LABA oraz techniką minimalizacji kosztów (CMA) w porównaniu z terapią wysokimi dawkami ICS/LABA stosowanymi w połączeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych LAMA (ICS/LABA + LAMA).

W ramach wariantów podstawowych obu technik analitycznych wnioskodawca porównał koszt stosowania leku Energair Breezhaler ze średnim, ważonym sprzedażą, kosztem stosowania wszystkich produktów ICS/LABA (oraz odpowiednio ICS/LABA + LAMA). Należy podkreślić, iż analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona jedynie dla porównania z FP/SAL oraz FP/SAL + TIO. Wnioskodawca nie dostarczył dowodów naukowych wskazujących na taką samą skuteczność różnych skojarzeń ICS/LABA. Scenariusz, w którym koszt stosowania wnioskowanego leku porównano z kosztem stosowania produktów FP/SAL oraz FP/SAL + TIO przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Wg oszacowań wnioskodawcy koszt stosowania produktu Energair Breezhaler w przypadku objęcia go refundacją,

z perspektywy wspólnej. Oszacowane ceny zbytu netto, przy których koszt stosowania leku Energair Breezhaler nie jest wyższy od kosztu stosowania terapii ICS/LABA + LAMA, są od ceny wnioskowanej.

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad terapią ICS/LABA + LAMA zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W związku z tym wnioskodawca przeprowadził również obliczenia ceny produktu leczniczego Energair Breezhaler względem najtańszego

preparatu z grupy ICS/LABA w skojarzeniu z TIO. Oszacowane ceny były [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

Należy tutaj zwrócić uwagę, że jedyny preparat LAMA zarejestrowany w leczeniu astmy, czyli Spiriva Respimat (tiotropium) jest refundowany jedynie dla chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, natomiast chorzy na astmę bez współistniejącej POChP nabywają ten lek z pełną odpłatnością.

Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że dla wyników CMA [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej techniką użyteczności kosztów wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Enerzair Breezhaler w miejsce terapii ICS/LABA jest [REDACTED]

Największy wpływ na wzrost ICUR ma założenie braku dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych [REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że prawdopodobieństwo, iż lek Enerzair Breezhaler stosowany we wnioskowanym wskazaniu będzie efektywny kosztowo przy ustawowej wysokości progu opłacalności (155 514 zł) w porównaniu z terapią ICS/LABA wyniosło [REDACTED]

Analicyści AOTMiT nie zgłaszają zastrzeżeń do ogólnej struktury modelu. Wątpliwości natomiast budzi fakt, że dowody na skuteczność kliniczną leku Enerzair Breezhaler przedstawione w ramach analizy klinicznej dotyczą porównania ze skojarzeniem FP/SAL, natomiast porównanie kosztowe w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wykonano dla wszystkich refundowanych preparatów ICS/LABA, a zestawienie kosztów stosowania FP/SAL z kosztem stosowania leku Enerzair Breezhaler przedstawiono w ramach wariantu analizy wrażliwości. Zdaniem Agencji spójność wyboru komparatora powinna być zachowana pomiędzy analizą kliniczną i ekonomiczną, uwzględniając wszystkie skojarzenia ICS/LABA refundowane w analizowanej populacji.

W opinii analityków Agencji zasadnym byłoby również przeprowadzenie porównania z innymi komparatorami stosowanymi w ocenianym wskazaniu [REDACTED]

## 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 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 Enerzair Breezhaler w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

#### Perspektywa

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

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2022 roku do 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 Enerzair Breezhaler ze środków publicznych w populacji docelowej. W analizie podstawowej przyjęto, iż pacjenci w analizowanym wskazaniu stosują obecnie różne schematy terapeutyczne, [redacted] i danych sprzedażowych NFZ:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Ze względu na różnorodność schematów oraz szczegółowych wskazań do zastosowania wymienionych leków w analizie wnioskodawcy nie wyodrębniano poszczególnych terapii składowych i analizowano je łącznie jako leczenie standardowe (SoC, Standard of Care), które zdefiniowano jako wysokie dawki ICS + LABA ± terapie *add-on*.

#### Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta_2$ -mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku. W scenariuszu tym lek będzie dostępny

Wnioskodawca w scenariuszu „nowym” przyjął, będzie on zastępował różne schematy leczenia obecnie stosowane w populacji docelowej ramach leczenia standardowego (SoC).

#### 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: liczebności populacji docelowej, stopnia zastępowania terapii standardowej (SoC), kosztów SoC, kosztów leczenia zaostrzeń astmy oraz odsetka pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy wśród leczonych wysokimi dawkami ISC/LABA. Na tej podstawie wyznaczono minimalny i maksymalny wariant oszacowań.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową podmiotowej analizy stanowią dorośli pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego LABA i ICS podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na liczbach pacjentów realizujących recepty na refundowane leki dwuskładnikowe z grupy ICS/LABA w latach 2014-2019 przedstawionych w ramach raportu NFZ „NFZ o zdrowiu. Astma”. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48. 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

W kolejnym kroku obliczeniowym, na podstawie danych sprzedażowych NFZ wyznaczono udział grupy wiekowej  $\geq 18$  lat wśród pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA z podziałem na stosowane dawki ICS. W dalszych obliczeniach uwzględniono liczbę pacjentów stosujących ICS/LABA w wysokich dawkach ICS.

Następnie obliczono liczbę pacjentów z astmą wśród stosujących ICS/LABA. W oszacowaniach uwzględniono Mapy Potrzeb Zdrowotnych i polskie dane literaturowe dotyczące liczby chorych z POChP oraz liczby osób leczonych ICS/LABA wśród chorych na POChP. Wykorzystując powyższe dane, odsetek pacjentów z astmą wśród dorosłych pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA oszacowano na poziomie 66%.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę, w celu określenia odsetka pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy wśród pacjentów leczonych preparatami dwuskładnikowymi ICS/LABA w wysokich dawkach ICS przeprowadzono przeszukanie literatury i opracowano badanie ankietowe wśród polskich ekspertów specjalizujących się w leczeniu astmy. Niemniej, ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano wiarygodnych danych epidemiologicznych, oszacowania oparto o dane przedstawione w opiniach ekspertów.




^schemat uwzględniony w ramach analizy wrażliwości

W scenariuszu nowym, na podstawie

W wariantcie podstawowym założono liniowy wzrost przejęcia rynku od stycznia 2022 roku (na poziomie 0%), przyjmując, że rozpowszechnienie na poziomie zostanie osiągnięte w drugim roku refundacji. W związku tym, średni udział preparatu Enerzair Breezhaler w pierwszym roku analizy wyniesie a w drugim roku – .

Przyjęto, że Enerzair Breezhaler będzie zastępował poszczególne, obecnie refundowane schematy wchodzące w skład SoC w sposób proporcjonalny do ich udziałów przyjętych w scenariuszu istniejącym analizy.

### Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne:

- koszty leków
- koszty leczenia zaostrzeń astmy

Szczegółowe koszty technologii wnioskowanej przedstawiono w ramach AE, w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania.

Ze względu na uwzględnienie w analizie wpływu na budżet komparatorów, które nie zostały wzięte pod uwagę w analizie ekonomicznej poniżej przedstawiono informacje dotyczące oszacowań kosztów komparatorów.

#### Koszty stosowania komparatorów

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że terapia preparatem Enerzair Breezhaler zastępować będzie różne, schematy leczenia obejmujące wysokie dawki ICS + LABA ± terapię *add-on* (SoC). Założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują preparaty dwuskładnikowe ICS/LABA w jednym podajniku, a nie ICS i LABA w dwóch osobnych podajnikach.

Za wyjątkiem dawkowania doustnych glikokortykosteroidów (OCS), dawkowanie terapii wchodzących w skład SOC, przyjęto zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych. Dawkowanie preparatów z grupy OCS określono na podstawie DDD ustalonej przez WHO.

W przypadku gdy schemat leczenia oprócz terapii wysokimi dawkami ICS + LABA uwzględniał dodatkowo stosowanie ICS (w ramach schematu „ICS+LABA+ICS (drugi z innego inhalatora) + leczenie biologiczne”) lub schemat ICS+LTRA w obliczeniach wnioskodawcy uwzględniono produkty jednoskładnikowe ICS w wysokiej dawce.

Średni roczny koszt SoC przypadający na pacjenta oszacowano z uwzględnieniem udziałów poszczególnych schematów terapeutycznych z podziałem na pacjentów z i bez współistniejącej POChP, aktualnych kosztów leków wchodzących w skład tych schematów oraz danych sprzedażowych NFZ z okresu sierpień 2019 r. – lipiec 2020 r.

Koszty poszczególnych produktów oszacowano na podstawie cen z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. Natomiast do wyznaczenia kosztu leków biologicznych (dostęp w ramach programu lekowego) wykorzystano dane dotyczące cen pochodzących z przetargów na zakup poszczególnych substancji czynnych.

Wyznaczono następnie średnie koszty płatnika publicznego i pacjentów ponoszone za dzienną dawkę uwzględnionych leków ważone liczbą sprzedanych jednostek (dziennych dawek) tych leków w okresie sierpień 2019 r. – lipiec 2020 r. Wagi poszczególnych leków określono na podstawie danych sprzedażowych w populacji pacjentów w wieku ≥18 lat. Dane te uzyskano z danych sprzedażowych NFZ za okres sierpień 2019 r. – lipiec 2020 r. oraz w oparciu o statystyki JGP za lata 2017-2018 dostępne w podziale na grupy wiekowe.

#### Koszt leczenia zaostrzeń

Koszty leczenia zaostrzeń u pacjentów leczonych preparatem Enerzair Breezhaler oszacowano bazując na danych dotyczących częstości ich występowania raportowanych w badaniach IRIDIUM i ARGON (badania włączone do AKL wnioskodawcy). Opis oszacowania kosztów leczenia zaostrzeń związanych ze stosowaniem produktu Enerzair przedstawiono w rozdz. 5.1.2 analizy ekonomicznej.



Do określenia częstości występowania zaostrzeń u pacjentów stosujących SoC, wykorzystano wyniki 2 badań randomizowanych fazy III (PrimoTinA1, PrimoTinA2) odnalezionych przez wnioskodawcę w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury.

Interwencję ocenianą w powyższych badaniach stanowiło tiotropium, które porównano względem placebo dodanego do dotychczas stosowanego schematu leczenia, tj. wysokie dawki ICS/LABA ± terapię *add-on* (w tym: OCS (4–7%), omalizumab (3–6%), teofilina (13–21%), LTRA (16–28%) oraz leki przeciwhistaminowe (8–20%)). Na potrzeby analizy przyjęto, że schematy stosowane w ramieniu placebo odpowiadają definicji SoC w niniejszej analizie.

Jako wskazano w analizie wnioskodawcy, ze względu na *niższą częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy w przypadku terapii preparatem Enerzair Breezhaler (0,26 zaostrzenia na rok w badaniu IRIDIUM i 0,36 zaostrzenia na rok w badaniu ARGON) niż SoC (0,66 zaostrzeń/rok w PrimoTinA1/A2)*, w analizie podstawowej konserwatywnie nie uwzględniono kosztów leczenia zaostrzeń astmy. Wpływ kosztów leczenia ciężkich zaostrzeń astmy na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

### Grupa limitowa

Jedyny obecnie refundowany preparat z grupy leków złożonych ICS/LABA/LAMA tj. produkt Trimbrow, jest finansowany dla pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W związku tym, w uzasadnieniu braku spełnienia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej, wnioskodawca wskazuje: *Biorąc pod uwagę, że wskazanie wnioskowane dla preparatu Enerzair Breezhaler (podtrzymujące leczenie astmy) jest istotnie różne od tego, w którym refundowany jest preparat Trimbrow (POChP), nie jest spełnione kryterium wymienione w przytoczonym powyżej art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy o refundacji.*

Dodatkowo, wnioskodawca zwraca uwagę, że *stosowanie preparatu Enerzair Breezhaler wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do terapii ICS/LABA, tj. leków najbardziej zbliżonych mechanizmem działania oraz sposobem finansowania do ocenianego preparatu Enerzair Breezhaler w przypadku wprowadzenia jego refundacji w leczeniu astmy, w związku z tym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej.*

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy, liczebność populacji rozpoczynającej leczenie lekiem Enerzair Breezhaler w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted].

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (2022 r. - 2023 r.)

Populacja	I rok (min - maks.)	II rok (min - maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

<sup>^</sup>w ramach kosztów leczenia standardowego w wariantcie podstawowym uwzględniono koszty różnych schematów terapeutycznych obejmujących wysokie dawki ICS + LABA ± terapie add-on, w tym:

### 6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. 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>Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane zaczerpnięte z raportu NFZ „NFZ o zdrowiu. Astma”, dane sprzedaży NFZ preparatów ICS/LABA, dane literaturowe oraz opinie ekspertów.</p> <p>Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie i poddali analizie dane NFZ. Należy zauważyć, iż dane otrzymane od ekspertów ankietowanych na potrzeby niniejszej AWA charakteryzują się dużą rozbieżnością. Oszacowana na ich podstawie liczebność populacji, w której Enerzair Breezhaler będzie stosowany znajduje się w zakresie 6,5 tys. – 154 tys. osób.</p> <p>Uzyskane dane NFZ dotyczące liczby dorosłych pacjentów z astmą realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA w dawce wysokiej ICS są zbliżone do danych uwzględnionych przez wnioskodawcę. Jednocześnie, nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy wśród leczonych wysokimi dawkami ICS/LABA, pozwalających oszacowanie liczebności populacji docelowej.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, oszacowanie populacji docelowej obarczone jest niepewnością.</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.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W scenariuszu podstawowym wnioskodawca przyjął, że produkt Enerzair będzie stopniowo przejmował rynek obecnie refundowanych różnych schematów terapeutycznych opartych na preparatach dwuskładnikowych ICS/LABA, których udziały [redacted] i danych sprzedażowych NFZ. [redacted]. Przy tym, w analizie wrażliwości nie testowano danych pochodzących z alternatywnych źródeł. Biorąc powyższe pod uwagę, należy podkreślić, iż założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały w znacznej mierze oparte na danych przekazanych w opiniach eksperckich, co wpływa niepewność przeprowadzonych oszacowań.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W obliczeniach AWB jako komparatory dla wnioskowanej technologii przyjęto różne schematy terapeutyczne zdefiniowane jako wysokie dawki ICS + LABA ± terapie <i>add-on.</i> , które analizowano łącznie jako leczenie standardowe, SoC (Standard of Care). [redacted] Jednocześnie w AKL jako komparatory przyjęto jedynie dwa schematy: FP/SAL w wysokich dawkach + TIO (komparator główny) oraz FP/SAL w wysokich dawkach (komparator dodatkowy). Natomiast w scenariuszu podstawowym analizie ekonomicznej wnioskodawcy dokonano porównania kosztów wnioskowanej interwencji ze średnim kosztem wszystkich skojarzeń ICS/LABA + LAMA łącznie (w tym schematów z FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM). Podobnie w przypadku komparatora dodatkowego, gdzie porównanie przeprowadzono wobec średniego kosztu wszystkich obecnie refundowanych produktów ICS/LABA w wysokich dawkach.
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 Enerzair 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 Enerzair Breezhaler. [redacted], 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	Założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	[redacted]
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca zakłada utworzenie [redacted] dla produktu Enerzair Breezhaler wskazując, iż obecnie brak jest innych produktów z grupy leków złożonych ICS/LABA/LAMA refundowanych w leczeniu astmy. Jedynym obecnie refundowanym preparatem z grupy leków złożonych ICS/LABA/LAMA tj. produkt Trimbaw, jest finansowany dla pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W oparciu o wyniki analizy klinicznej, wskazano również na dodatkowy efekt zdrowotny wynikający ze stosowania produktu Enerzair w porównaniu do FP/SAL w wysokich dawkach, stanowiącej terapię o najbardziej zbliżonym mechanizmie działania obecnie refundowaną w leczeniu astmy. Jednocześnie szczegółowy komentarz w zakresie grupy limitowej przedstawiono w rozdz. 6.2.2.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano alternatywne założenia w zakresie: liczebności populacji docelowej, stopnia zastępowania terapii standardowej, kosztów SoC, koszty leczenia zaostrzeń astmy oraz odsetka pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy wśród leczonych wysokimi dawkami 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 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 Enerzair Breezhaler rozpoczęliby terapię tym lekiem. Biorąc pod uwagę, że interwencja wnioskowana należy do grupy leków ICS/LABA/LAMA, przyjęto, że będzie on zastępował terapie lekami o możliwie najbardziej zbliżonej charakterystyce, a stopień zastępowania terapii opartych na ICS i LABA podawanych w osobnych podajnikach przez terapie oparte na preparatach dwuskładnikowych ICS/LABA nie zależy od dostępności preparatu Enerzair Breezhaler (tzn. udziały ICS+LABA w populacji docelowej będą niezależne od decyzji refundacyjnej dla tego preparatu). Potencjalne niedoszacowanie wielkości populacji docelowej, wynikające z nieuwzględnienia w obliczeniach pacjentów z tej populacji leczonych schematem dwulekowym ICS+LABA – o ile wystąpi – nie powinno mieć wpływu na wyniki inkrementalne analizy. Jednocześnie na podstawie dostępnych danych nie było możliwe oszacowanie zakresu tego niedoszacowania (z powodu braku danych o wspólnej preskrypcji preparatów ICS i preparatów LABA u pacjentów z astmą).*
- *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, dostępnych 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 zakresie najbardziej niepewnych założeń i danych.*
- *Rozpowszechnienie schematów wchodzących w skład SoC w scenariuszu istniejącym oraz preparatu Enerzair Breezhaler w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.*
- *Przyjęto, że preparat Enerzair Breezhaler będzie zastępował opcje terapeutyczne obecnie stosowane w populacji docelowej w sposób proporcjonalny do ich aktualnych udziałów.*

### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W analizach wnioskodawcy przyjęto, iż w przypadku objęcia refundacją preparatu Enerzair Breezhaler utworzona zostanie [redacted], wskazując na spełnienie kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy o refundacji. Przyjęte podejście wydaje się być podejściem zasadnym, biorąc pod uwagę brak innych produktów z grupy leków złożonych ICS/LABA/LAMA refundowanych w leczeniu astmy oraz obecną praktykę MZ w zakresie kwalifikacji do grup limitowych (podstawowe kryterium włączania różnych produktów do wspólnej grupy limitowej stanowi tożsamy wskazanie refundacyjne).

Jednocześnie można zauważyć, iż np. lekkie wziewne z grupy ICS/LABA są obecnie finansowane w ramach wspólnych grup limitowych obejmujących zarówno leczenie astmy, jak i POChP. Obecnie w leczeniu POChP refundacji podlega inny produkt z grupy ICS + LABA + LAMA, tj. lek Trimbrow (grupa limitowej 199.4 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi). W ostatnim czasie (luty tego roku) lek Trimbrow uzyskał również rejestrację we wskazaniu tożsamym dla leku Enerzair. Można przypuszczać, iż w przypadku gdy wnioskodawca dla leku Trimbrow zdecydowałby się na złożenie wniosku refundacyjnego lek ten byłby finansowany w ramach tej samej grupy limitowej zarówno w leczeniu astmy i PoChP. W tej sytuacji, biorąc pod uwagę, iż lek Trimbrow i Enerzair Breezhaler należą do tej samej grupy leków złożonych ICS/LABA + LAMA mogłyby być finansowane w ramach wspólnej grupy limitowej.

Dodatkowo wnioskodawca wskazał na dodatkowy efekt zdrowotny wynikający ze stosowania produktu Enerzair w porównaniu do ICS/LABA, stanowiącej terapię o najbardziej zbliżonym mechanizmie działania obecnie refundowaną w leczeniu astmy, co ma wykluczać możliwość kwalifikacji produktu Enerzair do wspólnej grupy limitowej z produktami ICS/LABA. Niemniej należy podkreślić, iż porównanie przedstawione w ramach AKL dotyczy jedynie FP/SAL. Nie przedstawiono danych klinicznych pozwalających wnioskować o przewadze ocenianej interwencji wobec innych obecnie refundowanych ICS/LABA w wysokich dawkach, tj. BUD/FORM, BDP/FORM.

- W scenariuszu podstawowym AWB wnioskodawcy, bazując na analizie danych klinicznych dotyczących częstości występowania zaostrzeń choroby w populacji pacjentów leczonych produktem Enerzair Breezhaler oraz schematami SoC, nie uwzględniono kosztów leczenia zaostrzeń astmy (założenie określone jako konserwatywne). Koszty leczenia zaostrzeń u pacjentów leczonych Enerzair Breezhaler oszacowano na podstawie danych z badań IRIDIUM i ARGON (badania włączone do AKL wnioskodawcy). Jednocześnie do określenia częstości występowania zaostrzeń u pacjentów stosujących SoC, wykorzystano wyniki 2 badań randomizowanych (PrimoTinA1, PrimoTinA2) odnalezionych przez wnioskodawcę w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury. Na potrzeby analizy przyjęto, że schematy stosowane w ramieniu placebo (wysokie dawki ICS/LABA ± terapię *add-on*, w tym: OCS, omalizumab, teofilina, LTRA oraz leki przeciwhistaminowe) odpowiadają definicji SoC przyjętej w niniejszej analizie.

Należy zauważyć, iż nie przedstawiono szczegółowej metodologii przeprowadzonego przeglądu. Zdaniem analityków Agencji, powyższe założenia powinny znajdować odzwierciedlenie w wynikach analizy klinicznej przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA. Przyjęte uproszczenie wpływa na wzrost niepewności przeprowadzonych oszacowań.

### 6.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, zakładającej zmienność następujących parametrów:

- liczebność populacji docelowej (wariant A),
- stopień zastępowania SoC przez Enerzair Breezhaler (wariant B),
- koszty SoC (wariant C);
- koszty leczenia zaostrzeń astmy (wariant D);
- odsetek pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy wśród leczonych wysokimi dawkami ISC/LABA (wariant E)

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli. Pogrubioną czcionką oznaczono wariant minimalny i maksymalny.

**Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – analiza scenariuszy – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej**

		[Redacted]			
		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant A0: analiza podstawowa*		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wariant A1: liczebność maksymalna	Rok I: [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	Rok II: [REDACTED]				
<b>Wariant B: stopień zastępowania SoC przez Enerzair Breezhaler</b>					
Wariant B1	Rok I: [REDACTED] Rok II: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wariant C: alternatywne koszty SoC</b>					
C1: udział schematów opartych na lekach biologicznych odpowiadający liczbie pacjentów nowo włączanych do programu lekowego B.44 ([REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
C2: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
C3: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
C4: uwzględniano dawki minimalne (na podstawie ChPL)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
C5: uwzględniano dawki maksymalne (na podstawie ChPL)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
C6: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wariant D: koszty leczenia zaostrzeń astmy</b>					
D1: uwzględniono koszty leczenia zaostrzeń astmy (na podstawie średniej częstości występowania w badaniach (Enerzair Breezhaler: 0,31 zaostrzenia/rok; SoC: 0,66 zaostrzenia/rok)*	Enerzair Breezhaler	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wariant E: Odsetek pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy wśród leczonych wysokimi dawkami ISC/LABA:</b>					
Wariant E1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant E2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]


\*założenia analizy podstawowej: liczebność populacji: rok I: [REDACTED], rok II: [REDACTED]; stopień zastępowania przez Enerzair Breezhaler: rok I: [REDACTED] rok II: [REDACTED]; średnie dawki na podstawie ChPL; brak uwzględnienia kosztów leczenia zaostrzeń astmy; odsetek pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy wśród leczonych wysokimi dawkami ISC/LABA: [REDACTED].

#### 6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie nakładów ponoszonych przez płatnika publicznego i płatnika publicznego i pacjentów w związku z finansowaniem produktu leczniczego Enerzair Breezhaler w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.



Należy podkreślić niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane wykorzystane przez wnioskodawcę. Oszacowanie wielkości populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane raportowane przez NFZ, dane literaturowe (w tym zagraniczne) oraz opinie ekspertów uzyskane przez wnioskodawcę. Kumulacja danych pochodzących z różnych źródeł, dostępnych w różnych jednostkach (liczba pacjentów i liczba zrefundowanych dziennych dawek leków) oraz konieczność przyjęcia w ramach wykonywanych oszacowań założeń i uproszczeń wpływają na wzrost niepewności uzyskanych wyników. Ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących liczby chorych z analizowanym wskazaniem, weryfikacja oszacowań wnioskodawcy jest utrudniona.

Niepewnością cechuje się również przyjęty przez wnioskodawcę poziom rozpowszechnienia aktualnie stosowanych schematów terapii uwzględnionych w scenariuszu istniejącym oraz preparatu Enerzair Breezhaler w scenariuszu nowym, który został określony jedynie na podstawie opinii ekspertów.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca wskazał rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego, w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z refundacją produktu Enerzair.

Jako mechanizm pozwalający na uwolnienia środków finansowych w budżecie płatnika publicznego zaproponowano [REDACTED]

Zgodnie z wynikami AR, skutkiem zastosowania powyższego rozwiązania będzie uzyskanie [REDACTED]



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enerzair Breezhaler we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku, 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/>,
- 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/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.03.2021 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Enerzair*, *Enerzair Breezhaler*, *glycopyrronium*, *indacaterol*, *mometasone furoate*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Enerzair Breezhaler w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach: 3 rekomendacje pozytywne (NCPE 2020, ZIN 2020, HAS 2021) i 1 pozytywną warunkową (CADTH 2020).

W wytycznych HAS 2021 jako uzasadnienie pozytywnej decyzji wskazano znaczącą korzyść wynikającą ze stosowania leku Enerzair Breezhaler. Natomiast w wytycznych ZIN 2020 zwrócono uwagę na fakt, iż składowe leku Enerzair Breezhaler podlegają już refundacji, a proponowana cena Enerzair Breezhaler jako terapii skojarzonej jest niższa od ceny poszczególnych substancji czynnych łącznie.

W warunkowo pozytywnej rekomendacji CADTH 2021 w uzasadnieniu wskazuje się, iż biorąc pod uwagę cenę zaproponowaną przez firmę wnioskującą stosowanie produktu Enerzair jest mniej kosztowne i cechuje się zbliżoną skutecznością do terapii salmeterol/flutykazonu propionian + tiotropium. W celu zagwarantowania opłacalności kosztowej ocenianej terapii, cena produktu zawierającego indakaterol/glikopironium/furoinian mometazonu nie powinna przekraczać kosztu najtańszego obecnie refundowanego schematu ICS plus LABA plus LAMA.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Enerzair Breezhaler w leczeniu astmy

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021	Leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym $\beta$ 2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Enerzair Breezhaler w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym <math>\beta</math>2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65%</p> <p>Powodem wydania pozytywnej rekomendacji jest znacząca korzyść ze stosowania leku Enerzair Breezhaler.</p>
NCPE 2020	Leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym $\beta$ 2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak szczegółowych informacji.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
ZIN 2020 Holandia		<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Komitet oceniający zarekomendował refundację produktu Enerzair Breezhaler w ramach pakietu podstawowego.</p> <p>Indakaterol oraz bromek glikopironium zostały już uwzględnione w GVS (system refundacji leków). W 2011 r. Rada Ubezpieczeń Zdrowotnych (CVZ) zaaprobowała refundację i wpisanie substancji czynnej fuoinian mometazonu wchodzącej w skład Enerzair Breezhaler do GVS (system refundacji leków).</p> <p>Ze względu na fakt, iż proponowana cena Enerzair Breezhaler jako terapii skojarzonej jest niższa od ceny poszczególnych substancji czynnych łącznie, ZIN rekomenduje finansowanie preparatu go w ramach załącznika 1B.</p>
CADTH 2021 Kanada	Leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym β2-mimetykiem (LABA) i kortykosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych lub średnich dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowo</b></p> <p>Komitet Ekspertów CADTH rekomenduje refundację indakaterolu/glikopironium/fuoinian mometazonu w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym β2-mimetykiem (LABA) i kortykosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych lub średnich dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koszt leczenia indakaterolem/glikopironium/fuoinianem mometazonu nie powinien przekraczać kosztu najtańszego obecnie refundowanego schematu uwzględniającego ICS w średniej lub dużej dawce, LABA oraz LAMA, stosowanych odrębnie lub produktach złożonych.</li> </ol> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Indakaterol 100mcg/glikopironium 50mcg/mometazon fuoinianu 160 mcg w porównaniu z terapią indakaterol 150mcg/ /mometazon fuoinianu 320 mcg wykazał wpływ na poprawę czynności płuc (mierzonej zmianą natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV1]) w 26. tyg. w RCT IRIDIUM (N = 3092).</li> <li>2. W badaniu RCT, ARGON (N = 1 425) wykazano, iż terapia indakaterol 100mcg/glikopironium 50mcg/mometazon fuoinianu jest nie gorsza (non-inferior) w porównaniu ze schematem salmeterol/flutykazon stosowanym z tiotropium w zakresie wpływu na poprawę jakości życia mierzonej z zastosowaniem kwestionariusza AQLQ 24 tyg. leczenia.</li> <li>3. Biorąc pod uwagę ceną zaproponowaną przez firmę wnioskującą stosowanie produktu Enerzair jest mniej kosztowne i cechuje się zbliżoną skutecznością do terapii salmeterol/propionian flutykazonu + tiotropium. Istnieje jednak niepewność efektywności kosztowej stosowania schematu indakaterol/glikopironium/fuoinian mometazonu w porównaniu do innych terapii ICS/LABA/LAMA ze względu na brak dowodów świadczących o ich porównywalnej skuteczności. W związku z powyższym, by zagwarantować opłacalność kosztową ocenianej terapii, cena produktu zawierającego indakaterol/glikopironium/fuoinian mometazonu powinna być równa lub niższa od kosztu najtańszego schematu ICS plus LABA plus LAMA.</li> </ol>

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; ZIN – Zorginstituut Nederland; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15 stycznia 2021 r., znak PLR.4500.1374.2020 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 2021 r., poz. 523.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 114 mcg + 46 mcg + 136 mcg, 30, kaps. (30 x 1), w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem (LABA) i kortykosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Produkt leczniczy Enerzair Breezhaler nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

### 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 główny wskazał złożenie wysokie dawki FP/SAL + TIO (w co najmniej w dwóch podajnikach), uznając je za reprezentatywne dla terapii złożonej ICS + LABA + LAMA niezależnie od rodzaju preparatu ICS/LABA. Jako komparator dodatkowy przyjęto schemat FP/SAL w wysokich dawkach z grupy ICS/LABA. Niemniej, zdaniem analityków Agencji komparatory dla ocenianej interwencji powinny stanowić wszystkie refundowane preparaty dwuskładnikowe z grupy ICS/LABA dostępne w wysokich dawkach, które można stosować w ramach terapii ICS/LABA + LAMA oraz terapii ICS/LABA tj. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM.

Należy również zaznaczyć, iż w analizach nie uwzględniono także możliwości zastosowania schematów zawierających LTRA, OCS czy teofilinę, które są obecnie finansowane w leczeniu astmy. Wytyczne GINA 2020 wskazują, iż u pacjentów z niedostateczną kontrolą astmy konieczne jest wdrożenie leczenia stopnia 5., w którym stosuje się wysokie dawki ICS/LABA. Ponadto pacjenta należy skierować na ocenę fenotypu oraz w razie potrzeby zastosować terapię dodatkową (add-on): tiotropium, leczenie biologiczne lub azytromycynę (off-label). W ramach stopnia 5. można włączyć do leczenia także OCS (przy braku możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych). Wytyczne NICE 2021 i BTS/SIGN 2019 wskazują również na możliwość zastosowania leków antyleukotrienowych (LTRA) oraz teofiliny. Dodatkowym uzasadnieniem dla uwzględnienia szerszego zakresu komparatorów w analizie są opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Z uwagi na powyższe Agencja pozostaje przy stanowisku, że w ramach analiz HTA należy uwzględnić możliwie najszersze spectrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym lub wyczerpująco udokumentować w oparciu o dowody naukowe założenia o ich porównywalności.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

W procesie wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano dwa badania RCT, bezpośrednio porównujące ocenianą technologię MF/IND/GLY, względem FP/SAL + TIO (flutikazon propionian/salmeterol + tiotropium, w dawce 1000/100 + 5 µg/dobę) (badanie ARGON) oraz względem FP/SAL (flutikazon propionian/salmeterol, w dawce 1000/100 µg/dobę) (badanie IRIDIUM), w populacji dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS+LABA:

### Skuteczność

#### Wysoka dawka MF/IND/GLY vs wysoka dawka FP/SAL+TIO - badanie ARGON

Wykazano, iż wnioskowana interwencja MF/IND/GLY jest terapią nie gorszą od FP/SAL + TIO w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego, tj. jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S w 24 tyg. leczenia (MD = 0,073, 95%CI: -0,027; NR, p < 0,001). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami pod względem wpływu na częstość występowania zaostrzeń (z wyjątkiem zdarzeń określonych jako umiarkowane, które rzadziej raportowano u pacjentów otrzymujących MF/IND/GLY). Brak statystycznie istotnych różnic odnotowano również w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali minimalnie istotną klinicznie poprawę nasilenia objawów astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7.

W grupie MF/IND/GLY odnotowano natomiast istotnie statystycznie większą niż w ramieniu FP/SAL + TIO poprawę parametrów spirometrycznych (t-FEV1, FVC, PEF, FEF25–75%), poprawę kontroli astmy mierzoną kwestionariuszem ACQ-7, a także lepszą jakość życia mierzoną kwestionariuszem SGRQ. Różnica uzyskana między ocenianymi grupami MF/IND/GLY vs. FP/SAL+TIO w zakresie poprawy FEV1, zmiany PEF nie uzyskała poziomu istotności klinicznej. Dla pozostałych ocenianych parametrów spirometrycznych nie zdefiniowano istotnej klinicznie poprawy w populacji pacjentów z astmą.

#### Wysoka dawka MF/IND/GLY vs wysoka dawka FP/SAL - badanie IRIDIUM

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią MF/IND/GLY i FP/SAL po 52 tygodniach terapii, w zakresie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S (MD=0,06 (95% CI: -0,04; 0,16), p=0,232), czasu do wystąpienia pierwszej hospitalizacji w związku z wystąpieniem zaostrzeń astmy, czasu do zaprzestania leczenia z powodu zaostrzenia, poprawy nasilenia objawów astmy mierzonej za pomocą kwestionariusza ACQ-5, liczby inhalacji lekiem ratunkowym, odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej, średniego dziennego nasilenia objawów, odsetka dni wolnych od objawów, odsetka nocy bez przerwania snu oraz ciężkich powikłań astmy.

IS różnice na korzyść MF/IND/GLY vs. FP/SAL odnotowano natomiast dla punktów końcowych dotyczących poprawy parametrów spirometrycznych (t-FEV1, FVC, PEF, FEF25–75%), zmniejszenia ryzyka i częstości występowania zaostrzeń, w tym ciężkich, wydłużenia czasu do pierwszego zaostrzenia ogółem, skrócenia czasu trwania zaostrzenia ogółem, poprawy kontroli astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7 w 26 tyg., a w dłuższym horyzoncie czasowym również w zakresie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania istotnej klinicznie poprawy kontroli astmy wg kwestionariusza ACQ-7, a także zmniejszenia średniej dawki doustnych kortykosteroidów użytych do leczenia zaostrzeń, zwiększenia odsetka dni wolnych od objawów w ciągu dnia oraz odsetka poranków wolnych od objawów.

W raporcie EPAR wskazuje się, że minimalna istotna klinicznie zmiana (MCID) dla FEV1 nie została rygorystycznie ustalona w leczeniu astmy. Natomiast prawdopodobne jest, że zmiany FEV1 o 100–200 ml mają znaczenie kliniczne. Tym samym uzyskana różnica między ocenianymi grupami MF/IND/GLY vs. FP/SAL w zakresie poprawy parametru FEV-1 w 52 tyg. uzyskała poziom istotności klinicznej (MD=145 (95% CI: 111; 180). Niemniej zgodnie z informacjami podanymi w raporcie CATH 2021 (odwołując się do publikacji Santanello 1999) oraz informacją podaną w opinii otrzymanej od prof. Kariny Jahnz-Różyk, wartość minimalnej odczuwalnej przez pacjenta poprawy FEV1 wynosi 230 ml. Przyjmując MCID dla FEV1 na poziomie 230 ml, różnica uzyskana w badaniu IRIDIUM w zakresie poprawy FEV1 nie jest klinicznie istotna.

Jako jedno z ograniczeń należy wskazać, iż analiza opiera się na wynikach badań ARGON i IRIDIUM, w których włączano pacjentów, którzy nie uzyskali dotychczas wystarczającej kontroli astmy zarówno przy stosowaniu średnich jak i wysokich dawek ICS/LABA, natomiast oceniane wskazanie dotyczy jedynie pacjentów stosujących przednio leczenie z zastosowaniem jedynie wysokich dawek ICS + LABA.

Ponadto w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich możliwych do zastosowania w analizowanej populacji opcji leczenia dostępnych w Polsce, w tym refundowanych ze środków publicznych terapii.

### Bezpieczeństwo

#### Wysoka dawka MF/IND/GLY vs wysoka dawka FP/SAL+TIO - badanie ARGON

W badaniu ARGON, w 24 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka zgonu, zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem i podejrzewanych o związek z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii między grupą chorych przyjmujących MF/IND/GLY, a grupą stosującą FP/SAL+TIO.

#### Wysoka dawka MF/IND/GLY vs wysoka dawka FP/SAL - badanie IRIDIUM

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu IRIDIUM, w 52 tyg. obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka zgonu, zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, podejrzewanych o związek z leczeniem i prowadzących do zaprzestania terapii, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) między grupą chorych przyjmujących MF/IND/GLY, a grupą stosującą FP/SAL.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką użyteczności kosztów (CUA) dla porównania z terapią wysokimi dawkami ICS/LABA oraz techniką minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z terapią wysokimi dawkami ICS/LABA stosowanymi w połączeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych LAMA (ICS/LABA + LAMA). W ramach wariantów podstawowych obu technik analitycznych wnioskodawca porównał koszt stosowania leku Enerzair Breezhaler ze średnim, ważonym sprzedażą, kosztem stosowania wszystkich produktów ICS/LABA (oraz odpowiednio ICS/LABA + LAMA).

Wg oszacowań wnioskodawcy koszt stosowania produktu Enerzair Breezhaler w przypadku objęcia go refundacją, [REDACTED]

[REDACTED] z perspektywy wspólnej. Oszacowane ceny zbytu netto, przy których koszt stosowania leku Enerzair Breezhaler nie jest wyższy od kosztu stosowania terapii ICS/LABA + LAMA, są [REDACTED] od ceny wnioskowanej.

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej techniką użyteczności kosztów wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Enerzair Breezhaler w miejsce terapii ICS/LABA jest [REDACTED]

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad terapią ICS/LABA + LAMA zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W związku z tym wnioskodawca przeprowadził również obliczenia ceny produktu leczniczego Enerzair Breezhaler względem najtańszego preparatu z grupy ICS/LABA w skojarzeniu z TIO. Oszacowane ceny były [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że dla wyników CMA [REDACTED]

Największy wpływ na wzrost ICUR w przypadku analizy CUA ma założenie braku dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych [REDACTED]

Wątpliwości analityków budzi fakt, że dowody na skuteczność kliniczną leku Enerzair Breezhaler przedstawione w ramach analizy klinicznej dotyczą porównania ze skojarzeniem FP/SAL, natomiast porównanie kosztowe



w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wykonano dla wszystkich refundowanych preparatów ICS/LABA, a zestawienie kosztów stosowania FP/SAL z kosztem stosowania leku Enerzair Breezhaler przedstawiono w ramach wariantu analizy wrażliwości. Zdaniem Agencji spójność wyboru komparatora powinna być zachowana pomiędzy analizą kliniczną i ekonomiczną, uwzględniając wszystkie skojarzenia ICS/LABA refundowane w analizowanej populacji. W opinii analityków Agencji zasadnym byłoby również przeprowadzenie porównania z innymi komparatorami stosowanymi w ocenianym wskazaniu.

### **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).

[Redacted]

[Redacted]

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 opiniach eksperckich. Niepewnością cechuje się również przyjęty przez wnioskodawcę poziom rozpowszechnienia aktualnie stosowanych terapii uwzględnionych w scenariuszu istniejącym oraz preparatu Enerzair Breezhaler w scenariuszu nowym, który został określony jedynie na podstawie opinii ekspertów.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Enerzair Breezhaler leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach: 3 rekomendacje pozytywne (NCPE 2020, ZIN 2020, HAS 2021) i 1 pozytywna warunkowa (CADTH 2020).

W wytycznych HAS 2021 jako uzasadnienie pozytywnej decyzji wskazano znaczącą korzyść wynikającą ze stosowania leku Enerzair Breezhaler. Natomiast w wytycznych ZIN 2020 zwrócono uwagę na fakt, iż składowe leku Enerzair Breezhaler podlegają już refundacji, a proponowana cena Enerzair Breezhaler jako terapii skojarzonej jest niższa od ceny poszczególnych substancji czynnych łącznie.

W warunkowo pozytywnej rekomendacji CADTH 2021 w uzasadnieniu wskazuje się, iż biorąc pod uwagę cenę zaproponowaną przez firmę wnioskującą stosowanie produktu Enerzair jest mniej kosztowne i cechuje się zbliżoną skutecznością do terapii salmeterol/propionian flutykazonu + tiotropium. W celu zagwarantowania opłacalności kosztowej ocenianej terapii, cena produktu nie powinna przekraczać kosztu najtańszego obecnie refundowanego schematu ICS plus LABA plus LAMA.

## 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 56. 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 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.</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 (flut kazonu propionian i salmeterol) w wysokich dawkach z grupy ICS/LABA oraz FP/SAL + TIO (flut kazonu propionian i salmeterol (w jednym podajniku) + tiotropium) z grupy ICS/LABA+LAMA.</p> <p>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 oprócz preparatów FP/SAL refundowane są również inne preparaty dwuskładnikowe ICS/LABA, tj.: BUD/FORM (budezonid i formoterol), BDP/FORM (beklometazon i formoterol).</p> <p>Należy również zauważyć, iż zgodnie z wytycznymi GINA 20201 u pacjentów dorosłych, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli astmy pomimo stosowania wysokich dawek ICS+LABA zalecane jest wdrożenie dodatkowych terapii (add-on), tj. tiotropium (LAMA), leków biologicznych, azytromycyny lub glikokortykosteroidów doustnych (OCS). Wytyczne NICE 20202 oraz wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy specjalistów przez wnioskodawcę wskazują również na możliwość zastosowania leków antyleukotrienowych (LTRA) oraz teofiliny.</p> <p>Tym samym przedstawienie w analizie klinicznej jedynie porównania ze schematami FP/SAL + TIO i FP/SAL należy uznać za niewystarczające.</p> <p>W związku z faktem, iż leki z grupy LTRA, OCS i teofilina są obecnie finansowane i stosowane w populacji docelowej (na co wskazują wyniki</p>	?	Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia, jednak stanowisko analityków Agencji nie uległo zmianie w tym zakresie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę), schematy uwzględniające powyższe leki powinny zostać uwzględnione w analizie.</p> <p>Zasadnym jest również przedstawienie porównań ze schematami budezonid i formoterol (BUD/FORM), beklometazon i formoterol (BDP/FORM) w wysokich dawkach ± terapię add-on (również dla FP/SAL), refundowane obecnie w Polsce w analizowanej populacji.</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 oraz schematów trójlekowych: FP/SAL + TIO, BUD/FORM + TIO, BDP/FORM + TIO.</p>		
<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. Ponadto w modelu CUA nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów związanych z przerwaniem terapii.</p>	NIE/TAK	<p>Wnioskodawca w odpowiedzi wskazał, że zgodnie z wynikami 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 + TIO z BUD/FORM + TIO oraz BDP/FORM + TIO.</p> <p>Pozostałe uwagi zostały uwzględnione.</p>
<p>4. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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 wchodziły w jej skład i nie przedstawiono obliczeń tego kosztu.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>5. 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, 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 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-żyteczności (CUR)”.</p> <p>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</p>	TAK/NIE	<p>Uzupełniono w zakresie schematu ICS/LABA + LAMA.</p> <p>Jednocześnie według analityków Agencji, w ramach AE wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich możliwych komparatorów.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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 wynających 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.</p>		
<p>6. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>7. 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 Enerzair Breezhaler nie jest obecnie dostępny w Polsce. Tymczasem na stronie internetowej <a href="http://www.allecco.pl">www.allecco.pl</a> znajdują się informacje o cenie produktu. W związku z powyższym proszę o odniesienie się do powyższej informacji.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił wystarczające wyjaśnienia.
<p>8. 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 ICS/LABA.</p>	TAK	Wyjaśniono. Niemniej analitycy Agencji podtrzymują stanowisko, iż w analizach wnioskodawcy powinna zostać wzięta pod uwagę możliwość przejmowania rynku leków nier refundowanych przez Enerzair Breezhaler.
<p>9. 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 Enerzair Breezhaler nie są opisane w wystarczający i w pełni zrozumiały sposób. Dla niektórych danych brak jest odniesień do źródeł.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>10. 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).</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> <p>Ponadto, w analizach wnioskodawcy przyjęto, iż w przypadku objęcia refundacją preparatu Enerzair Breezhaler utworzona zostanie odrębna grupa limitowa, co wydają 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</p>	TAK/NIE	<p>Wnioskodawca wskazał uzasadnienie dla braku uwzględnienia danych populacyjnych w oszacowaniach wydatków płatnika. Do analizy dołączono wyjaśnienia w tym zakresie.</p> <p>Ponadto, wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia dotyczące w zakresie braku zasadoności kwali kwalifikacji leku Enerzair do wspólnej grupy limitowej z produktem Trimbrow. Jednocześnie nie przedstawiano dodatkowych oszacowań dla scenariusza wskazanego przez analityków Agencji.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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.</p>		
<p>11. AR zawiera nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7. ust. 1 pkt 3).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił wystarczające wyjaśnienia.
<p>12. 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 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.</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;
- nie przeprowadzono porównania z innymi adekwatnymi komparatorami.

### Analiza kliniczna

- w analizie klinicznej wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych możliwych do zastosowania w populacji docelowej.

### Analiza ekonomiczna:

- w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej nie zachowano spójności z analizą kliniczną odnośnie przyjętych komparatorów

### Analiza wpływu na budżet:

- zidentyfikowano niepewności dotyczące oszacowania populacji docelowej uwzględnione w wariancie podstawowym analizy;
- nie przedstawiono uzasadnienia dla założeń dotyczących poziomu przejęcia udziałów w rynku. Poziom rozpowszechnienia aktualnie stosowanych schematów terapii uwzględnionych w scenariuszu istniejącym oraz preparatu Enerzair Breezhaler w scenariuszu nowym, został określony jedynie na podstawie opinii ekspertów. W ramach analizy wrażliwości nie testowano danych pochodzących z alternatywnych źródeł.

## 14. Źródła

<b>Badania pierwotne i wtórne</b>	
Gessner 2020	Gessner Ch. et al., 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), <i>Respiratory Medicine</i> , 2020, <a href="https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106021">https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106021</a> , plus suplement
Gessner 2020a	Gessner Ch. et al., Corrigendum to "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)", <i>Respir. Med.</i> 170, 2020, <a href="https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106186">https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106186</a>
Raport Novartis CQVM149B2306	Raport Novartis do badania ARGON: Multicenter, 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), dostęp: <a href="https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17698">https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17698</a>
Raport EU-CTR 2017-000136-34	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000136-34/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000136-34/results</a>
Kerstjens 2020	Kerstjens H. et al., 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, <i>Lancet Respir Med</i> 2020, <a href="https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9">https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9</a> , plus suplement
Raport Novartis CQVM149B2302	Raport Novartis do badania IRIDIUM: A multicenter, randomized, 52-week, double-blind, parallel group, active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with QMF149 in patients with asthma (CQVM149B2302). dostęp: <a href="https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17671">https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17671</a>
Raport EU-CTR 2015-002899-25	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002899-25/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002899-25/results</a>
EMA 2020	Assessment report Enerzair Breezhaler, International non-proprietary name: indacaterol / glycopyrronium bromide / mometasone, Procedure No. EMEA/H/C/005061/0000, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enerzair-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enerzair-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
Santanello 1999	Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? <i>Eur Respir J.</i> 1999 Jul;14(1):23–27
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
BTS/SIGN 2019	SIGN158 British guideline on the management of asthma, A national clinical guideline, 2019
ERS/ATS 2019	Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. <i>Eur Respir J</i> 2019.
GINA 2020	Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020.
HAS 2021	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis 10 mars 2021, ENERZAIR BREEZHALER 114 µg / 46 µg / 136 µg
NCPE 2020	<a href="http://www.ncpe.ie/drugs/indacaterol-glycopyrronium-mometasone-furoate-enerzair-hta-id-20023/">http://www.ncpe.ie/drugs/indacaterol-glycopyrronium-mometasone-furoate-enerzair-hta-id-20023/</a>
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, <i>Adv Dermatol Allergol</i> 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. <i>Pneumonologia Polska</i> 1(3):186–194.
ZIN 2018	Zorginstituut Nederland, Enerzair Breezhaler, <a href="https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2020/09/24/gvs-assessment-of-indacaterol-glycopyrronium-mometasone-enerzair-breezhaler">https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2020/09/24/gvs-assessment-of-indacaterol-glycopyrronium-mometasone-enerzair-breezhaler</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
PrimoTinA1/ PrimoTinA2	Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Seibold W, Moroni-Zentgraf P, Bateman ED. (2012) Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. <i>New England Journal of Medicine</i> 367(13):1198–1207.
ChPL Enerzair Breezhaler	ChPL Enerzair Breezhaler, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_pl.pdf</a>
NFZ 2020	NFZ o zdrowiu Astma, Warszawa, maj 2020, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia

Niżankowska-Mogilnicka 2020	Mejza F., Niżankowska-Mogilnicka E.: Choroby układu oddechowego – postępy 2019/2020. Med. Prakt., 2020; 11: 75–87, <a href="https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/pogladowe/251674,choroby-ukladu-oddechowego-postepy-2019-2020">https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/pogladowe/251674,choroby-ukladu-oddechowego-postepy-2019-2020</a>
OT.4331.25.2018	Raport Aotmit ws. Leku Fasentra (benralizumab) we wskazanu: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”
Samoliński 2014	Samoliński B. et al., Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), Polish Society of Allergology, <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2014.03.008">http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2014.03.008</a>
Szczekli k 2017	Szczekli k A. et al., Interna Szczeklika 2017 Podręcznik chorób wewnętrznych, 2017



## 15. Załączniki

- Załącznik 1. [redacted], [redacted]
- Załącznik 2. [redacted], [redacted]
- Załącznik 3. [redacted], Enerzair® Breezhaler® w leczeniu astmy oskrzelowej - analiza ekonomiczna, wersja 2.00, HTA Consulting, Kraków, listopad 2020
- Załącznik 4. [redacted], Enerzair® Breezhaler® w leczeniu astmy oskrzelowej - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 2.00, HTA Consulting, Kraków, listopad 2020
- Załącznik 5. [redacted], Enerzair® Breezhaler® w leczeniu astmy oskrzelowej – analiza racjonalizacyjna, HTA Consulting, Kraków, listopad 2020
- Załącznik 6. [redacted], Uzupelnienia wymagań minimalnych z dnia 25.02.2021 r.