

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4230.3.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) 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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)

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

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

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

Czego dotyczy DK1⁴:

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

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

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

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

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

31 marca 2021 r. Anna Radziwiłska - Muc

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

31 marca 2021 r. Anna Radziwiłska - Muc

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 3.6, str. 26-28, Rozdz. 4.1.1., str. 29-30, tab. 12, Rozdz. 4.1.4, str. 38 – dodatkowe ograniczenia wg analityków AOTMiT, Rozdz. 4.3, str. 50, Rozdz. 5.3, str. 63 Tabela 45 Rozdz. 5.4, str. 68 Rozdz. 6.2.1, str. 75 Tabela 52 Rozdz. 11, str. 86, Rozdz. 11, str. 88-89 Rozdz. 12, str. 90, tab. 56, Rozdz. 13, str. 94</p>	<p>Dotyczy: Doboru komparatora w analizach HTA dla produktu leczniczego Enerzair Breezhaler oraz jego zgodności pomiędzy przedłożonymi analizami HTA.</p> <p>Odpowiedź: Przedłożone przez Wnioskodawcę analizy są zgodne z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, gdyż zawierają porównanie z co najmniej jedną technologią alternatywną, tj. terapią złożoną ICS/LABA + LAMA reprezentowaną przez FP/SAL + TIO (komparator główny) oraz terapią ICS/LABA reprezentowaną przez FP/SAL (komparator dodatkowy), a wybór komparatorów został uznany przez AOTMiT za prawidłowy (AWA, tab. 11). Niemniej w AWA wskazano, że oczekiwane jest również porównanie z innymi terapiami złożonymi z grupy ICS/LABA ± LAMA, w tym w szczególności innymi preparatami ICS/LABA, a także z innymi terapiami złożonymi ICS/LABA + (OCS/LTRA/teofilina i in.)</p> <p>W tym miejscu należy w sposób jednoznaczny zaznaczyć, że wszystkie terapie z grupy ICS/LABA (FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM) to opcje o zbliżonej skuteczności klinicznej, co oznacza że porównanie z jedną z powyższych opcji jest reprezentatywne dla całej grupy leków ICS/LABA. Kliniczną równorzędność preparatów z grupy ICS/LABA uzasadnia bowiem szereg argumentów, w tym m.in.:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej odnośnie leczenia astmy opracowane przez <i>The Global Initiative for Asthma</i> (GINA), które wskazują, że w populacji docelowej należy stosować leki z grupy ICS/LABA bez wskazywania konkretnego preparatu (brak opcji preferowanej) [1]. W tym miejscu należy zaznaczyć, że są to najbardziej wiarygodne wytyczne w zakresie leczenia astmy, które uznawane są na całym świecie, z uwagi na fakt, że opracowywane są w świetle zasad EBM i co rocznie aktualizowane. 2. Przeglądy systematyczne (Bond 2009 [2]) oraz inne opracowania m.in. Tamm 2012 [3], w ramach których opisywano kliniczną równorzędność preparatów ICS/LABA:- „<i>The failure of these studies to identify clinically important quality-of-life benefits or exacerbation reductions suggests a lack of difference between the treatments</i>”, „<i>It should be noted, however, that at present no clinical trial in patients with asthma has demonstrated significant clinical differences between the currently available combination products.</i>” 3. Stanowiska ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT, m.in. prof. Karina Jahnz-Różyk, która wskazała, że „<i>skuteczność 3</i>

kombinacji (przyp. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM) jest zbliżona u dobrze zakwalifikowanych pacjentów [..] (nr zlecenia 5-7/2021, AWA Atectura Breezhaler, Tabela 8) .

4. Stanowiska ekspertów klinicznych (prof. Kupczyk, oraz prof. Śliwiński) przedstawione w ramach trybu zgłaszania uwag do AWA Atectura Breezhaler (nr zlecenia MZ 5-7/2021):
5. Dane NFZ, z których wynika, że praktyce klinicznej stosuje się wszystkie refundowane preparaty z grupy ICS/LABA [4, 5]
6. Wspólna grupa limitowa dla refundowanych preparatów ICS/LABA w zakresie poszczególnych kategorii dawkowych. Zgodnie z ustawą refundacyjną do tej samej grupy limitowej kwalifikuje się „*leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*
 - *tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;*
 - *podobnej skuteczności*”.

Dodatkowymi argumentami wspierającymi uwzględnienie FP/SAL, jako opcji reprezentatywnej dla całej grupy ICS/LABA są:

- FP/SAL jest opcją najczęściej stosowaną spośród preparatów z grupy ICS/LABA co potwierdzają dane NFZ z 2019, a zależność ta utrzyma się także w 2020 roku (dane ekstrapolowane) [4, 5]
- FP/SAL (produkty lecznicze Asaris i Fluticomb) jest opcją najtańszą spośród preparatów ICS/LABA (w zakresie niskich, średnich i wysokich dawek z perspektywy pacjenta oraz w zakresie niskich i wysokich dawek z perspektywy NFZ)
- FP/SAL jest opcją terapeutyczną, dla której dostępne są dowody naukowe wysokiej wiarygodności – randomizowane badanie H2H z ocenianą interwencją badanie IRIDIUM [6].

Oceniana technologia - produkt leczniczy Enerzair Breezhaler - to preparat złożony, zawierający w swoim składzie leki z grupy ICS, LABA, LAMA, podawane z jednego inhalatora. Oczywistym jest zatem, że oceniana technologia w pierwszej kolejności będzie zastępowała terapię złożoną ICS + LABA + LAMA (podawaną z oddzielnych inhalatorów), i która tym samym będzie stanowiła dla niego główny komparator, natomiast prawdopodobieństwo zastępowania innej opcji przez ocenianą interwencję, tj. terapii złożonych ICS/LABA + *add on therapy* (LTRA, OCS czy teofilina) jest niewielkie, ze względu na odmienny mechanizm działania oraz inną drogę podania (w leczeniu astmy preferowana jest podanie wziewne). Dodatkowym uzasadnieniem jest również fakt, że ww. opcje stosowane są w praktyce klinicznej rzadko lub bardzo rzadko. Ponadto wytyczne GINA (uznane na świecie wytyczne praktyki

klinicznej w leczeniu astmy) [1] obecnie nie rekomendują stosowania teofiliny, zaś stosowanie OCS stanowi jedynie opcję dodatkową (do rozważenia), gdyż związana jest licznymi działaniami niepożądanymi i zgodnie z wiedzą medyczną należy je stosować w ograniczonym zakresie.

W tym miejscu warto również zaznaczyć, że choć kanadyjska agencja HTA – CADTH [7] w ramach oceny zasadności finansowania preparatu Enerzair Breezhaler planowała porównanie z wszystkimi dostępnymi preparatami ICS/LABA, a także z terapiami złożonymi ICS/LABA + TIO/LTRA ostatecznie swoje stanowisko oparła na dowodach naukowych bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z FP/SAL (IRIDIUM [6].) oraz FP/SAL + TIO (ARGON [8]), uznając, że są one wystarczające do wydania rekomendacji. Ponadto przeprowadzona przez Wnioskodawcę ocena możliwości wykonania porównania pośredniego metodą NMA i MAIC dla porównania ocenianej interwencji z innymi opcjami z grupy ICS/LABA oraz ICS/LABA + *add on therapy* wykazała że jest ono niemożliwe i nieuprawnione z uwagi na istotną heterogeniczność dostępnych dowodów naukowych, w zakresie charakterystyki populacji, okresu obserwacji, a także definicji punktów końcowych [9, 10] (studium wykonalności wykorzystane na potrzeby kanadyjskiego i polskiego wniosku stanowi załącznik do niniejszego pisma). Oznacza to, że oczekiwane przez AOTMiT porównanie pośrednie (metodą zestawienia jakościowego) z innymi opcjami z grupy ICS/LABA jak również innymi terapiami złożonymi ICS/LABA + *add on therapy* najpewniej cechowałoby się istotnymi ograniczeniami, o ile w ogóle byłoby możliwe.

Warto zauważyć, że równorzędność kliniczna preparatów z grupy ICS/LABA jest zagadnieniem różnym od stopnia zastępowania preparatów ICS/LABA przez ocenianą interwencję, a to oznacza, że założenia analizy klinicznej **nie są sprzeczne** z założeniami analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet. W ramach analizy klinicznej wykazano, że oceniana interwencja Enerzair Breezhaler jest opcją o zbliżonej skuteczności do FP/SAL + TIO (a zatem i do innych terapii złożonych z grupy ICS/LABA + TIO, przy założeniu o równorzędności klinicznej preparatów ICS/LABA) oraz opcją cechującą się wyższą efektywnością aniżeli FP/SAL (a zatem i inne opcje z grupy ICS/LABA, przy założeniu o równorzędności klinicznej preparatów ICS/LABA). W ramach analizy ekonomicznej porównano preparat Enerzair Breezhaler z ICS/LABA ogółem (dodatkowo z FP/SAL i najtańszym preparatem ICS/LABA w ramach analizy wrażliwości) i ICS/LABA + LAMA (dodatkowo z FP/SAL + LAMA i najtańszym złożeniem preparatów ICS/LABA + LAMA w ramach analizy wrażliwości). W analizie wpływu na budżet założono, że preparat Enerzair Breezhaler będzie zastępował wszystkie refundowane preparaty ICS/LABA ± terapie *add on* wskazane przez ankietowanych ekspertów klinicznych (proporcjonalnie do ich obecnych udziałów), w szczególności najczęściej stosowaną terapię

	<p>złożoną ICS/LABA + LAMA, która dodatkowo w ramach analizy wrażliwości została uwzględniona jako jedyna terapia zastępowana przez Enerzair Breezhaler (i jednocześnie stosowana w scenariuszu istniejącym przez wszystkich pacjentów z populacji docelowej). To oznacza, że przedłożone analizy są całkowicie zgodne pomiędzy sobą, jak również są zgodne ze stanowiskiem ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT na potrzeby oceny wniosku refundacyjnego.</p> <p>Podsumowując, oczekiwane przez AOTMiT porównanie z innymi preparatami z grupy ICS/LABA, tj. BUD/FORM i BDP/FORM w ramach AKL oraz innymi terapiami ICS/LABA + <i>add on therapy</i> nie jest wymagane oraz nie jest konieczne dla właściwej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii, co potwierdzają stanowiska międzynarodowych agencji HTA i in. organizacji (m.in.: CADTH, ZIN, NCPE) [7, 11, 12]</p>
<p>Rozdz. 4.1.3, str. 31 Rozdz. 4.1.3.2, str. 37 Rozdz. 4.1.4, str. 38 – dodatkowe ograniczenia wg analityków AOTMiT Rozdz. 4.3, str. 50, Rozdz. 11, str. 87,</p>	<p>Dotyczy: Zgodności populacji docelowej z populacją głównych dowodów naukowych, tj. badań ARGON i IRIDIUM</p> <p>Odpowiedź: Populacja głównych dowodów naukowych dla ARGON i IRIDIUM (populacja uprzednio stosująca średnie i wysokie dawki ICS/LABA) była szersza aniżeli populacja docelowa (podgrupa uprzednio stosująca wysokie dawki ICS/LABA). Należy jednak zauważyć, że Wnioskodawca w przedłożonych analizach zaprezentował wyniki analizy w podgrupach dla najważniejszych punktów końcowych, która wskazywała, że efekty terapeutyczne nie były uzależnione od wielkości uprzednio stosowanej dawki ICS/LABA. Oznacza to, że efekty terapeutyczne uzyskiwane w populacji docelowej (podgrupa uprzednio stosująca wysokie dawki ICS/LABA) są analogiczne jak efekty uzyskiwane w populacji ogólnej badań (stosującej średnie i wysokie dawki ICS/LABA). W związku z czym powyższe nie stanowi istotnego ograniczenia przedłożonych analiz, tym bardziej, że na podstawie badań uwzględnionych w analizach HTA (ARGON i IRIDIUM) EMA wydała zgodę na dopuszczenie ocenianej interwencji do obrotu.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2, str. 36-37, tab. 16 oraz ograniczenia zidentyfikowane przez analityków</p>	<p>Dotyczy: oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane badania ARGON</p> <p>Odpowiedź: W AKL ocenę ryzyka błędu systematycznego badania IRIDIUM i ARGON przeprowadzono z wykorzystaniem najnowszej wersji narzędzia Cochrane – RoB2, dla którego formularz i szczegółowe wyniki przedstawiono w Aneksie AKL (Rozdz. E1, tab.40, Rozdz. B2 tab. 36 i 37). Ocena ryzyka systematycznego ww. badań jest prawidłowa i zgodna z wytycznymi właściwymi dla najnowszej wersji narzędzia Cochrane.</p> <p>Niezgodność pomiędzy oceną Wnioskodawcy a oceną AOTMiT wynika z zastosowania przez AOTMiT starszej wersji tego narzędzia RoB1.</p>

<p>Rozdz. 4.1.4, str. 38 – dodatkowe ograniczenia wg analityków AOTMiT</p>	<p>Dotyczy: braku definicji punktów końcowych w niektórych badaniach (np. definicji terapii ratunkowej oraz ACQ-5 w badaniu IRIDIUM)</p> <p>Odpowiedź: Definicje punktów końcowych podano zgodnie z informacjami dostępnymi w poszczególnych badaniach klinicznych. W badaniu IRIDIUM nie podano definicji terapii ratunkowej, z kolei kwestionariusz ACQ-5 jest odmianą kwestionariusza ACQ-7, w którym ocenianych jest tylko 5 pytań. Szczegóły odnośnie definicji punktów końcowych oraz kwestionariuszy zastosowanych do oceny skuteczności ocenianej interwencji zamieszczono w AKL w Rozdz. Aneks D, Tab. 39.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4, str. 38 – dodatkowe ograniczenia wg analityków AOTMiT</p>	<p>Dotyczy: wyników zaczerpniętych ze źródeł nie stanowiących publikacji pełnotekstowych, w tym raportu Novartis, które nie podlegały ocenie <i>peer review</i> oraz braku wskazania w analizie dokładnych danych co wg AOTMiT utrudniało weryfikację przedstawionych wyników.</p> <p>Odpowiedź: Zgodnie z przyjętą metodyką AKL w zakresie ekstrakcji danych (opisaną w Rozdz. 3.5) w pierwszej kolejności wykorzystywano dane pochodzące z publikacji głównych i raportów badań klinicznych – należy jednak zaznaczyć że zasadniczo zakres informacji zawarty w raportach klinicznych był zgodny z zakresem danych opublikowanych w czasopiśmie naukowych. Jedyne dodatkowe dane jakie zostały wykorzystane na potrzeby AKL dotyczyły wyników w podgrupach (materiały te stanowią załącznik do niniejszego pisma).</p> <p>Z kolei w AKL w Rozdz. 4, tabela 4 przedstawiono pełną listę dowodów naukowych wykorzystanych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.</p>
<p>Rozdz. 6.3, str. 79 (również Rozdz. 6.2.1, str. 74 Tabela 52, Rozdz. 11, str. 89, Rozdz. 13, str. 94)</p>	<p>Dotyczy: „(...) <i>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.</i>”</p> <p>Oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono z wykorzystaniem najlepszych dostępnych danych, uwzględniając kolejno zawężenie do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczby pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA (dane NFZ), • dorosłych pacjentów stosujących wysokie dawki ICS/LABA (dane NFZ),

	<ul style="list-style-type: none"> • pacjentów z astmą wśród stosujących ICS/LABA (na podstawie Map Potrzeb Zdrowotnych i polskich danych literaturowych), • pacjentów, u których leczenie jest nieskuteczne (na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów, ze względu na brak innych wiarygodnych danych). <p>W ten sposób wyznaczono realną liczebność populacji docelowej, tj. liczbę pacjentów, którzy w praktyce stosują leczenie i spełniają kryteria refundacyjne zdefiniowane dla Enerzair Breezhaler. Uwzględnione w analizie oszacowania liczebności populacji docelowej znajdują potwierdzenie w opiniach 2 z 3 ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, podczas gdy trzeci ekspert nie wyraził swojej opinii w tym zakresie.</p>
<p>Rozdz. 6.3, str. 79 (również Rozdz. 6.2.1, str. 75 Tabela 52, Rozdz. 6.3, str. 79, Rozdz. 11, str. 89, Rozdz. 13, str. 94)</p>	<p>Dotyczy: <i>„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.”</i></p> <p>Udziały schematów leczenia obecnie stosowanych w populacji docelowej, wobec braku odpowiednich danych, ustalono na podstawie opinii ekspertów. W analizie podstawowej uwzględniono średnie rozpowszechnienie poszczególnych schematów na podstawie wszystkich opinii. Biorąc pod uwagę niepewność analizowanego parametru, w analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo udziały schematów wchodzących w skład SoC określone na podstawie odpowiedzi ekspertów, które po zastosowaniu do oszacowania rocznego kosztu SoC dają z perspektywy NFZ najniższe i najwyższe wartości. Tym samym w analizie rozważono skrajne z punktu widzenia kosztów NFZ opinie ekspertów. Dodatkowo uwzględniono wariant analizy, w którym jedyny zastępowany schemat leczenia (i jednocześnie stosowany w scenariuszu istniejącym w całej populacji docelowej) to schemat ICS + LABA + LAMA, a więc schemat w największym stopniu odpowiadający preparatowi Enerzair (ICS/LABA/LAMA). Poziom zastępowania obecnie stosowanych terapii ustalono na podstawie opinii Konsultanta Krajowego, Pani prof. Jahnz-Różyk, ze względu na brak odpowiednich danych w tym zakresie.</p>
<p>Rozdz. 12, str. 92 Tabela 52</p>	<p>Dotyczy: <i>„(...) analitycy Agencji podtrzymują stanowisko, iż w analizach wnioskodawcy powinna zostać wzięta pod uwagę możliwość przejmowania rynku leków nierefundowanych przez Enerzair Breezhaler”</i></p> <p>Populację docelową dla preparatu Enerzair Breezhaler stanowią pacjenci, u których terapia skojarzona preparatami z grup ICS i LABA jest nieskuteczna. Rynek refundowanych preparatów z grupy ICS/LABA jest rynkiem dojrzałym, a uwzględnienie w oszacowaniach liczebności populacji docelowej jako punktu wyjścia danych dotyczących liczby pacjentów stosujących ICS/LABA pozwala uwzględnić potencjalne przejmowanie przez preparaty ICS/LABA rynku refundowanych preparatów ICS + LABA</p>

(stosowanych oddzielnie) oraz nierefundowanych preparatów ICS/LABA / ICS + LABA. Preparat Enerzair Breezhaler jest pierwszym preparatem trójskładnikowym ICS/LABA/LAMA zarejestrowanym w leczeniu astmy, przy tym stosowanym raz na dobę i pozwalającym uzyskać dobrą kontrolę objawów choroby, przy uproszczonym schemacie dawkowania. W przypadku preparatów nierefundowanych, wprowadzenie refundacji preparatu Enerzair Breezhaler nie powinno wpłynąć na zmianę zachowań pacjentów w zakresie stopnia, w jakim zmieniają oni terapię na ICS/LABA ± terapia *add on*. Potencjalnie możliwą sytuacją, w której prawdopodobna byłaby zamiana nierefundowanego leku z grupy ICS/LABA ± terapia *add on* na preparat Enerzair Breezhaler w przypadku wprowadzenia jego refundacji w leczeniu astmy, byłoby stosowanie obecnie nierefundowanego preparatu Atecura Breezhaler lub Relvar Ellipta (jedyne obecnie dostępne leki podawane jednorazowo w ciągu dnia, a zatem o podobnej przewadze nad preparatami refundowanymi, które są podawane co najmniej dwa razy na dobę). Pacjenci leczeni tymi lekami mogliby zastosować w ich miejsce refundowany preparat Enerzair Breezhaler w przypadku wprowadzenia jego refundacji w terapii astmy (o ile spełnialiby kryteria refundacyjne dla Enerzair Breezhaler).

Reasumując, grupę docelową dla preparatu Enerzair Breezhaler stanowią pacjenci stosujący refundowane preparaty ICS/LABA w wysokich dawkach, u których ta terapia jest nieskuteczna. Wprowadzenie refundacji preparatu Enerzair Breezhaler nie powinno wpłynąć istotnie na prognozowaną dynamikę rozwoju rynku refundowanych preparatów ICS/LABA ± terapia *add on*. Co więcej, wykorzystanie danych NFZ do prognozowania rozwoju rynku refundowanych preparatów ICS/LABA stanowi najlepsze dostępne źródło danych, które w szczególności pozwala ująć potencjalne przejmowanie rynku refundowanych ICS + LABA ± terapia *add on* oraz rynku nierefundowanych ICS/LABA ± terapia *add on* / ICS + LABA ± terapia *add on*.

Bibliografia	<ol style="list-style-type: none"> 1. GINA. (2020) Wytoczne GINA. Globalna Strategia Zarządzania i Zapobiegania Astmie z 2020 r. Dostęp: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf. 2. Bond K, Coyle D, O’Gorman K. (2009) Long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid combination therapy for adult persistent asthma: systematic review of clinical outcomes and economic evaluation. CADTH Dostęp: http://www.cadth.ca/media/pdf/480_LABA_&_ICCT_for_Adult_Persistent_Asthma_tr_e.pdf. 3. Tamm M, Richards D. (2012) Inhaled corticosteroid and long-acting β2-agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. <i>Respir. Med.</i> 106(Supl. 1):S9–S19. 4. NFZ. (2020) NFZ o zdrowiu. Astma. Dostęp: https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf. 5. (2020) IKAR pro. Dostęp: https://ikarpro.pl/pl/#/. 6. Kerstjens H, Maspero J, Chapman K. (2020) Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol–glycopyrronium versus mometasone–indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. <i>Lancet Respir.</i> 8(10):1000–1012. 7. (2020) Rekomendacja finansowa CADTH w sprawie Enerzair® Breezhaler®. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0645%20Enerzair%20Breezhaler%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%2026%2C%202020_for%20posting.pdf. 8. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, Gupta P, Bostel S, Fucile S, Conde LG, Pfister P. (2020) Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). <i>Respir. Med.</i> 170:106021. 9. Yarrow C, Port L, Walker I. (2020) Network meta-analysis (Enerzair and Ateectura vs. other asthma therapies): feasibility report [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Numerus Ltd. 10. Alsop J. (2020) Matching-adjusted indirect comparison implementation assessment report of Enerzair and Ateectura vs. other asthma therapies [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Numerus Ltd. 11. (2020) Rekomendacja finansowa NCPE w sprawie Enerzair® Breezhaler®. Dostęp: http://www.ncpe.ie/drugs/indacaterol-glycopyrronium-mometasone-furoate-enerzair-hta-id-20023/. 12. (2020) Rekomendacja finansowa ZIN w sprawie Enerzair® Breezhaler®. Dostęp: https://english.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl-eng/documents/reports/2020/09/24/gvs-assessment-of-indacaterol-glycopyrronium-mometasone-enerzair-breezhaler/GVS+assessment+of+indacaterol-glycopyrronium-mometasone+%28Enerzair%C2%AE+Breezhaler%C2%AE%29.pdf.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer*	Uwagi
--------	-------

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

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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