



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu
leku Fostex Nexthaler (beklometazon
dipropionianu+ formoterol fumaranu
dwuwodnego)
we wskazaniu:
astma oskrzelowa i POChP
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4230.8.2022

Data ukończenia: 21.12.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Chiesi Poland Sp.z.o.o. 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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. z 2022 r., poz. 902) 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.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACQ	Kwestionariusz kontroli astmy (Asthma Control Questionnaire)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
Aus&NZ	Asthma and Respiratory Foundation NZ
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BTS	British Thoracic Society
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAT	Test oceniający POChP (COPD Assessment Test)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CSCR	chorioretinopatia surowicza (central serous chorioretinopathy)
CTS	Canadian Thoracic Society
CZN	cena zbytu netto
DBP	ciśnienie rozkurczowe (diastolic blood pressure)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DPI	inhalator proszkowy (dry powder inhaler)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (forced expiratory volume in 1 second)
FEF	Przepływ w środku natężonego wydechu (Forced Expiratory Flow)
FVC	Natężona pojemność życiowa (forced vital capacity)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GINA	The Global Initiative for Asthma
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé

HR	częstość akcji serca (heart rate)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ICS	wziewne kortykosteroidy (inhaled corticosteroids)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długo działające β_2 -mimetyki (long-acting beta ₂ -agonist)
LAMA	długo działające leki antymuskarynowe (long-acting muscarinic antagonists)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2022 poz. 2301)
LTRA	antagonista receptora leukotrienowego (leukotriene receptor antagonist)
LY	lata życia (life years)
MART	Terapia podtrzymująca i doraźna (maintenance and reliever therapy)
MMAD	mediana masy średnicy aerodynamicznej (median mass of aerodynamic diameter)
mMRC	Skala natężenia duszności (modified Medical Research Council)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PDE4	Inhibitor fosfodiesterazy 4
pMDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (pressurized metered dose inhalers)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SABA	krótko działający β 2-mimetyk wziewny (short-acting beta2-agonist)
SAD	choroby małych dróg oddechowych (small airways disease)
SAMA	krótkodziałający cholinolityk (short-acting muscarinic antagonist)
SBP	ciśnienie skurczowe (systolic blood pressure);
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEAEs	zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (treatment emergent adverse events, TEAEs)
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (treatment related adverse events)
TSLP	przeciwciała skierowane przeciw antygenom zrębu grasicy (thymic stromal lymphopoietin)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285z późn. zm.)
VAR	Wariancja liczby pikseli
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
QTCF	indywidualny punkt czasowy i częstość występowania podwyższonych wartości oraz klinicznie istotnych zmian w stosunku do wartości wyjściowych

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	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	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	51
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52

4.3.	Komentarz Agencji	53
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
5.4.	Komentarz Agencji	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	70
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	73
13.	Źródła.....	74
14.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.10.2022r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1713.2022.2.ELA
PLR.4500.1714.2022.2.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Fostex Nexthaler, (beklometazon dipropionianu+ formoterol fumaranu dwuwodnego), proszek do inhalacji, (100 mcg + 6 mcg)/dawkę inh.,2 inhalatory 180 dawek, kod GTIN: 08025153003205
 - Fostex Nexthaler, (beklometazon dipropionianu+ formoterol fumaranu dwuwodnego), proszek do inhalacji, (100 mcg + 6 mcg)/dawkę inh.,1 inhalator 180 dawek, kod GTIN: 08025153003144

Wnioskowane wskazanie:

- Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (wartość FEV1 < 50% wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.
 - Fostex NEXThaler jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty): - u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego beta2-agonisty, lub - u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2-agonistów. Produkt Fostex NEXThaler jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.
-

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

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

[Redacted]

- [Redacted]
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Fostex Nexthaler, Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumara dihydricus, proszek do inhalacji, (100 mcg + 6 mcg)/dawkę inh.,1 inhalator 180 dawek, kod GTIN: 08025153003144 – [Redacted]
 - Fostex Nexthaler, Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus, proszek do inhalacji, (100 mcg + 6 mcg)/dawkę inh.,2 inhalatory 180 dawek, kod GTIN: 08025153003205 [Redacted]
-

[Redacted]

[Redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Chiesi Farmaceutici S.p.A.,

Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Włochy

Wnioskodawca

Chiesi Poland Sp. z o. o.

Polska, 02-305, Warszawa,

Al. Jerozolimskie, 134,

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.10.2022r, znak PLR.4500.1713.2022.2.ELA , PLR.4500.1714.2022.2.ELA (data wpływu do AOTMiT 10.10.2022r., 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie <objęcia refundacją produktu leczniczego>:

- Fostex Nexthaler (beklometazon dipropionianu+ formoterol fumaranu dwuwodnego) (100 mcg + 6 mcg)/dawkę inh.,2 inhalatory 180 dawek, kod GTIN: 08025153003205;
- Fostex Nexthaler (beklometazon dipropionianu+ formoterol fumaranu dwuwodnego)(100 mcg+ 6 mcg)/dawkę inh.,1 inhalator 180 dawek, kod GTIN: 08025153003144;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.11.2022, znak OT.4230.8.2022 KP.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.10.2022 pismem znak: L. dz. 386/GK/FN/2022 z dnia 13.12.2022.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Fostex Nexthaler stosowanego w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP, [REDACTED], Warszawa, 2022
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Fostex Nexthaler stosowanego w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP, [REDACTED], Warszawa, 2022
- Analiza ekonomiczna dla leku Fostex Nexthaler stosowanego w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP, [REDACTED], Warszawa, 2022
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku, Fostex Nexthaler stosowanego w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP, [REDACTED], Warszawa, 2022
- Odpowiedź w sprawie minimalnych znak: L. dz. 386/GK/FN/2022 z dnia 13.12.2022.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Fostex Nexthaler, , proszek do inhalacji, (100 mcg + 6 mcg)/dawkę inh., 2 inhalatory 180 dawek, kod GTIN: 08025153003205 Fostex Nexthaler, proszek do inhalacji, (100 mcg + 6 mcg)/dawkę inh., 1 inhalator 180 dawek, kod GTIN: 08025153003144
Kod ATC	R03AK07
Substancja czynna	Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus
Droga podania	wziewna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt Fostex NEXThaler zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol w postaci suchego proszku, który podawany jest w postaci aerozolu cząsteczek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. extrafine) ze średnią wartością mediany rozkładu cząsteczek ze względu na ich średnicę (MMAD –ang. Mass Median Aerodynamic Diameter) równą 1,4 – 1,5 mikrometra, i charakteryzujących się równomiernym osadzeniem w płucach obu składników. Rozpylane cząsteczki produktu Fostex NEXThaler są zwykle znacznie mniejsze niż cząsteczki rozpylane z innych postaci farmaceutycznych, w których nie zastosowano technologii extrafine.</p> <p>Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo. Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu dawki.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (wartość FEV1 < 50% wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.</p> <p>Fostex NEXThaler jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty): - u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego tobeta2-agonisty, lub - u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2-agonistów. Produkt Fostex NEXThaler jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.</p>
Dawkowanie	<p>Astma:</p> <p>Zalecane dawkowanie dla dorosłych w wieku 18 lat i starszych. Jedna lub dwie inhalacje dwa razy na dobę. Maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje na dobę.</p> <p>Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych w wieku 18 lat i powyżej: Zalecana dawka podtrzymująca to 1 inhalacja dwa razy na dobę (jedna inhalacja rano i jedna inhalacja wieczorem).</p> <p>Maksymalna dawka dobową wynosi 8 inhalacji.</p> <p>Zalecane dawkowanie dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat: Z powodów bezpieczeństwa, produktu Fostex Nexthaler nie należy stosować u dzieci w wieku 5-11 lat. Stosowanie u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat tego produktu leczniczego nie ma zaleceń co do dawkowania.</p> <p>POChP:</p> <p>Dawka zalecana u dorosłych w wieku 18 lat i powyżej: Dwie inhalacje dwa razy na dobę. Szczególne grupy pacjentów: Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.</p>

Źródło: ChPL Fostex Nexthaler 200+6-URPL, ChPL Fostex Nexthaler 200+12 -URPL, ChPL Fostex 200+6-URPL, ChPL Fostex 100+6 -URPL.

Do obrotu dopuszczone są również inne dawki, postacie lub opakowania wymienione poniżej:

- Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę poj.po 180 daw. , z odpłatnością ryczałtową,

- Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę roztwór, poj. po 180 daw, z odpłatnością ryczałtową,
- Fostex Nexthaler, (200 mikrogramów + 12 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji- nie jest refundowany
- Fostex Nexthaler, (100 mikrogramów +6 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji- nie jest refundowany

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	04.01.2013 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Astma</p> <p>Fostex NEXThaler jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty):</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego beta2-agonisty, lub - u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2-agonistów. Produkt Fostex NEXThaler jest wskazany do stosowania u osób dorosłych. <p>POChP</p> <p>Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (wartość FEV1 < 50% wartości należytnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Fostex Nexthaler

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 355/2014 z dnia 08.12.2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumarase dihydricus), proszek do inhalacji, 100 mikrogramów/dawkę + 6 m krogramów/dawkęni, 120 dawek, EAN 5909991037031, we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • astma, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt leczenia z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta był nie większy niż koszt leczenia najtańszym z komparatorów. <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Lek kombinowany Fostex Nexthaler może być stosowany w miejsce tego samego połączenia w formie aerozolu u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających β2- mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do leku w formie aerozolu. Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta. Ponadto w wypadku astmy oskrzelowej compliance pacjenta jest z zasady wyższy, niż przy chorobach bezobjawowych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr rek 253/2014 z dnia 08.12.2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler, beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus, proszek do inhalacji, 100 m krogramów/dawkę + 6 mikrogramów/dawkę, 120 dawek, we wskazaniu: astma.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus +formoteroli fumaras dihydricus), proszek do inhalacji, 100 mikrogramów/dawkę + 6 mikrogramów/dawkę, 120 dawek, EAN 5909991037031, we wskazaniu: astma, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt leczenia z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta był nie większy niż koszt leczenia najtańszym z komparatorów.</p> <p>Lek kombinowany Fostex Nexthaler może być stosowny w miejsce tego samego połączenia w formie aerozolu, u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>glikokortykosteroidów i długodziałających β2- mimetyków. Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta, choć w wypadku astmy oskrzelowej compliance pacjenta jest z zasady wyższy, niż przy chorobach bezobjawowych.</p> <p>Na podstawie wyników przedstawionych badań można wnioskować o podobnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej postaci leku do jego formy w aerozolu.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Fostex Nexthaler, Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumara dihydricus, proszek do inhalacji, (100 mcg + 6 mcg)/dawkę inh., 1 inhalator 180 dawek, kod GTIN: 08025153003144 [redacted] Fostex Nexthaler, Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus, proszek do inhalacji, (100 mcg + 6 mcg)/dawkę inh., 2 inhalatory 180 dawek, kod GTIN: 08025153003205 [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[redacted]
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest jednakowe jak wskazanie rejestracyjne w astmie i POChP.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca założył, że kategorią dostępności refundacyjnej leku Fostex Nexthaler jest dostępność w aptece na receptę we wskazaniu z określonym stanem klinicznym.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Grupa limitowa

Lek ten zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku wydania pozytywnej decyzji, byłby refundowany

[redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Astma oskrzelowa (J-45)

Definicja

Astmę definiuje się jako przewlekłą chorobę dróg oddechowych w której przewlekłe zapalenie skutkuje nadreaktywnością oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli prowadzi do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu o zmiennej częstości i nasileniu, które to objawy występują głównie w nocy i nad ranem. Napadom objawów towarzyszy zwykle rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która często ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia.[Szczeklik 2021].

Klasyfikacja

Według wytycznych GINA 2022 możemy wyróżnić wiele fenotypów astmy. Do najpopularniejszych należą:

- Astma alergiczna – najłatwiejszy do rozpoznania wariant astmy, który zwykle manifestuje w dzieciństwie i jest związany z obecnością chorób alergicznych w rodzinie, tj. egzema, alergiczny nieżyt nosa, bądź alergię spożywcze czy uczulenia na leki. Badanie płwociny indukowanej u tych pacjentów, przed zastosowaniem leczenia, często ujawnia eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych. Chorzy z tym rodzajem astmy zwykle dobrze odpowiadają na leczenie wziewnymi kortykosteroidami (ang. *inhaled corticosteroid*, ICS).
- Astma niealergiczna – rodzaj astmy niezwiązany z alergią. Profil komórkowy płwociny u tych pacjentów może być neutrofilowy, eozynofilowy lub zawierać tylko kilka komórek zapalnych. Pacjenci z astmą niealergiczną często wykazują słabszą krótkoterminową odpowiedź na ICS.
- Astma o początku w wieku dorosłym (inaczej astma o późnym początku) – niektórzy ludzie, w szczególności kobiety, wykazują pierwsze objawy astmy dopiero w wieku dorosłym. U tych pacjentów obserwowana jest tendencja do występowania astmy niealergicznej. Chorzy często wymagają podawania wysokich dawek ICS i są relatywnie oporni na leczenie kortykosteroidami. Astma zawodowa (m.in. astma związana z ekspozycją na szkodliwe czynniki w środowisku pracy) powinna być wykluczona u pacjentów z początkiem choroby w wieku dorosłym.
- Astma z utrzymującą się obturacją – u niektórych pacjentów z długo-trwającą astmą dochodzi do trwałego i nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych. Uważa się, że jest to związane z przebudową ścian dróg oddechowych.
- Astma związana z otyłością – niektórzy otyli pacjenci z astmą mają nasilone objawy ze strony układu oddechowego, związane ze stanem zapalnym dróg oddechowych z nieznaczną eozynofilią.

Epidemiologia

Jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Oszacowano, że choruje na nią ~ 340 mln osób na świecie. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1-18% (w Polsce 5,4%), aczkolwiek istnieją znaczne różnice między poszczególnymi krajami. Częściej chorują kobiety [Szczeklik 2021].

Rokowanie

Rozpoczynająca się w wieku dorosłym astma (tzw. astma o późnym początku), zazwyczaj ma cięższy przebieg, występuje częściej u kobiet i słabiej reaguje na wziewne ICS. Zaostrzenie choroby może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki a nieleczone może doprowadzić do śmierci chorego.

Wieloletnia, nieleczona lub źle leczona astma z czasem prowadzi do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe [Szczeklik 2021].

POChP (J-44)

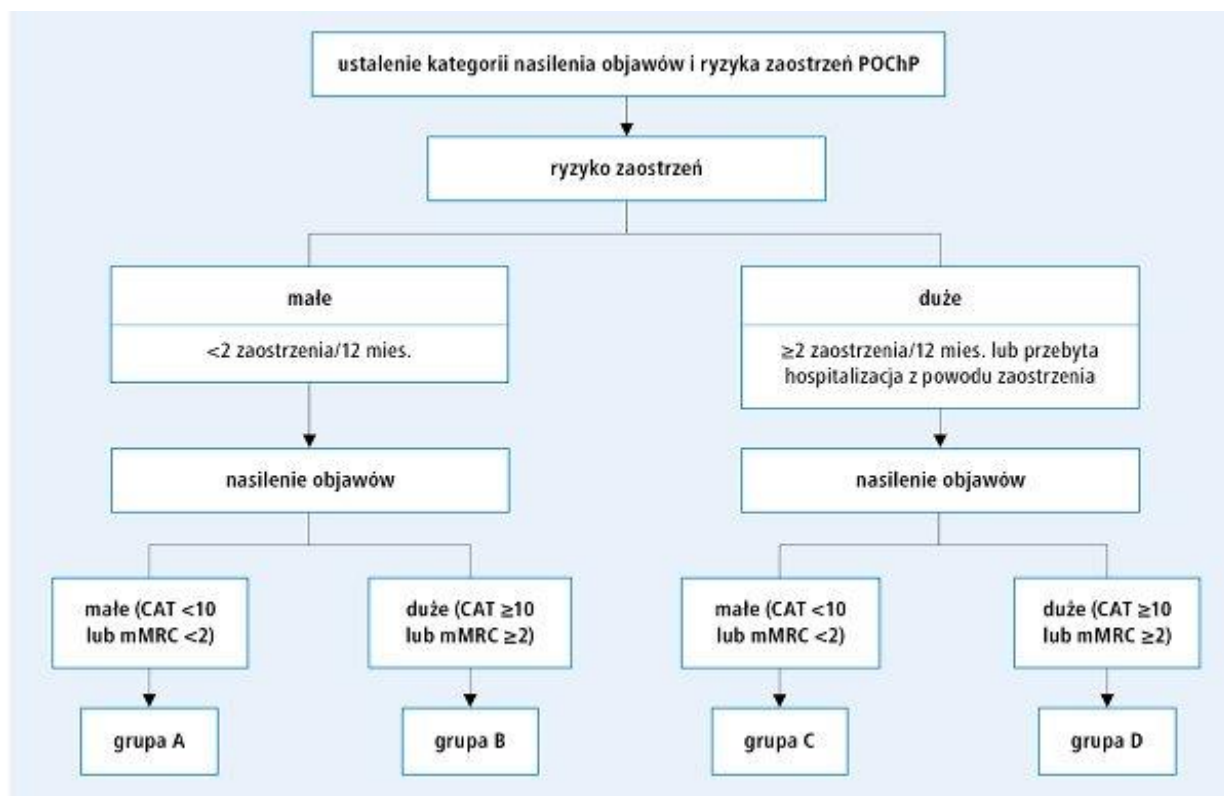
Definicja

Cechuje się utrzymującymi objawami ze strony układu oddechowego oraz trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, czego przyczyną są nieprawidłowości dróg oddechowych i/lub płuc spowodowane narażeniem na szkodliwe pyły i gazy.

Klasyfikacja

Choroba ta rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych i osobniczych. Najważniejszymi czynnikami rozwoju POChP są [Szczeklik 2019; GOLD 2022];

- palenie tytoniu (do 80% przypadków), także bierne palenie – POChP rozwija się u 15-50% palaczy tytoniu;
- narażenie na organiczne i nieorganiczne pyły, związki chemiczne, opary i zanieczyszczenie powietrza w miejscu pracy lub wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń (w tym w następstwie spalania drewna, roślinnych odpadów rolniczych, węgla, itp.);
- czynniki osobnicze (np. genetycznie uwarunkowany niedobór α 1-antytrypsyny, mała masa urodzeniowa, astma, ciężkie infekcje układu oddechowego infekcje w tym przeżyta gruźlica płuc).



Rysunek 1. Klasyfikacja chorych na POChP na podstawie nasilenia objawów i ryzyka zaostrzeń [Szczeklik 2021].

Epidemiologia

Na POChP na całym świecie choruje >380 mln osób, a chorobowość zależy od rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu w przeszłości, duże znaczenie ma też narażenie na zanieczyszczenie powietrza w pomieszczeniach zamkniętych wskutek spalania biomasy. Według WHO POChP zajmuje 3 pozycję wśród najczęstszych przyczyn zgonów na świecie (~3 mln zgonów rocznie). W kategorii spirometrycznej ≥ 2 według Gold POChP w Polsce stwierdza się u ~9% populacji >40 r.ż (częściej u mężczyzn) [Szczeklik 2021].

Rokowanie

Zaprzestanie palenia tytoniu ma wpływ na rokowanie, może je poprawić niezależnie od stosowanego leczenia przez pacjenta, dzięki zwolnieniu tempa utraty FEV_1 . Czynniki niekorzystnymi wobec rokowania są: duże nasilenie duszności (w skali mMRC), zmniejszona wydolność wysiłkowa- test 6-minutowego marszu, mały wskaźnik masy ciała (BMI), częste zaostrzenia i obecność powikłań np. serca płucnego. Występowanie zaostrzeń zwiększa ryzyko zgonu. U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia POChP ryzyko zgonu w ciągu 5 lat wynosi ~50% (u chorych z hiperkapnią ~50% w ciągu 2 lat) [Szczeklik 2021].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Dane epidemiologiczne wskazane przez eksperta

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1.Astma 2.Przelekła obturacyjna choroba płuc	1. ponad 2 mln 2. ok 2 mln., wg GOLD 2022 jest to 11,8% mężczyzn i 8.5% kobiet, 3- 11% nigdy nie paliło tytoniu. Postać ciężka to ok.20% chorych na POChP	1.Brak wiarygodnych danych 2. Brak wiarygodnych danych	1. 8.1% pacjentów chorych na astmę kupuje recepty zawierając IGKS/LABA 2.Wiarygodna ocena jest trudna, brak stosownych badań w Polsce.	1.Raport NFZ o Zdrowiu: Astma 2020 i szacunki własne 2. Wytuczne GOLD https://goldcopd.org / i szacunki własne.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Global Initiative for Asthma;
- National Institute for Health and Care Excellence;
- British Thoracic Society i Scottish Intercollegiate Guidelines Network;
- Canadian Thoracic Society;
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc;
- National Institute for Health and Care Excellence z 2018 roku
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (<https://www.pta.med.pl/>)
- Asthma and Respiratory Foundation;
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<http://kce.fgov.be>);
- National Guideline Clearinghouse AHRQ (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>),

Wyszukiwanie przeprowadzono w 24.11.2022r. oraz 6.12.2022 Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu POChP

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">GOLD 2023 (międzynarodowe)</p>	<p>Rekomendacja dotyczy ścieżki leczenia POChP, zawiera ona w sobie leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela, leczenie przeciwzapalne z uwzględnieniem ICS a także inne terapie farmakologiczne jak również antybiotyki. Informacje o klasie rekomendacji, sile dowodów i innych wskaźnikach dotyczących jakości zaleceń przedstawione zostały poniżej.</p> <p>Leki rozszerzające oskrzela:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki z grup LABA -długo działające β_2-mimetyki (ang. long-acting β_2-agonist) i LAMA długo działające leki antymuskarynowe (ang. long-acting muscarinic antagonists) są bardziej preferowane niż krótko działające substancje z wyjątkiem pacjentów mających rzadkie duszności. (klasa dowodów: A). • W przypadku rozpoczęcia leczenia długo działającymi rozszerzającymi oskrzela lekami preferowanym wyborem jest zastosowanie kombinacji złożonej z długo działającego antagonisty muskarynowego i długo działającego agonisty β_2. U pacjentów z utrzymującą się dusznością na jednym długo działającym rozszerzającym oskrzela leku wówczas leczenie powinno być zwiększone do dwóch leków (klasa dowodów A). Kombinacja może być podawana w inhalatorze lub w wielu inhalatorach. • Wziewne leki rozszerzające oskrzela są bardziej preferowane niż leki doustne (klasa dowodów: A). • Teofilina nie jest rekomendowana, o ile inne leki są dostępne lub w zasięgu finansowym pacjenta (klasa dowodów: B). <p>Leki przeciwzapalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Długotrwała terapia ICS wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroids) nie jest rekomendowana (klasa dowodów: A). • Nie zaleca się stosowania kombinacji LABA+ICS w POChP. Jeśli istnieje wskazanie do stosowania ICS, wykazano przewagę kombinacji LABA+LAMA+ICS nad LABA+ICS i dlatego jest to preferowany wybór. Połączenie to może być podawane z użyciem jednego lub kilku inhalatorów. • Jeśli u pacjentów z POChP występują cechy astmy, leczenie powinno zawsze obejmować ICS. • U pacjentów z ciężkim do bardzo ciężkiego ograniczeniem przepływu powietrza, przewlekłym zapaleniem oskrzeli i zaostrzeniami, można rozważyć dodanie inhibitora PDE4-(inhibitor fosfodiesterazy 4) do terapii długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela z ICS lub bez ICS (klasa dowodów: B). • Z wyboru, ale nie tylko u byłych palaczy z zaostrzeniami pomimo właściwej terapii, można rozważyć makrolidy, w szczególności azytromycynę (klasa dowodów: B). • Terapia statynami nie jest zalecana w celu zapobiegania zaostrzeniom (klasa dowodów: A). <p>Inne terapie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ciężkim wrodzonym deficytem alfa-1 antytrypsyny i potwierdzoną rozedmą mogą być kandydatami dla terapii wzmacniającej alfa-1 antytrypsyną (klasa dowodów: B). • Leki przeciwkaszlowe nie są zalecane (klasa dowodów: C). • Leki zarejestrowane w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego nie są zalecane w przypadku pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do POChP (klasa dowodów: B). • Długo działające opioidy w niskich dawkach, doustne i dojelitowe, mogą być rozważone w leczeniu duszności u pacjentów z POChP o ciężkim przebiegu choroby (klasa dowodów: B). <p>Terapia przeciwzapalna w stabilnej postaci POChP:</p> <p>Kortykosteroidy wziewne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Połączenie ICS z LABA jest bardziej efektywne niż poszczególne składniki leku w celu poprawy funkcji płuc, stanu zdrowia oraz zmniejszenia liczby zaostrzeń u pacjentów mających postać bardzo ciężką lub umiarkowaną. (klasa dowodów: A) • Regularne leczenie ICS zwiększa ryzyko zapalenia płuc, zwłaszcza u osób z ciężką postacią choroby (klasa dowodów A). • Niezależnie od stosowania ICS istnieją dowody, że liczba eozynofili we krwi $<2\%$ zwiększa ryzyko zapalenia płuc. • Potrójna terapia wziewna LABA/LAMA/ICS poprawia czynność płuc, objawy i stan zdrowia oraz zmniejsza liczbę zaostrzeń, w porównaniu z monoterapią LABA/ICS, LABA/LAMA (klasa dowodów A). Stała dawka kombinacji LABA/LAMA wywiera dobry wpływ na śmiertelność u pacjentów z objawami POChP w wywiadzie mających częste i/lub ciężkie zaostrzenia. <p>Doustne glukokortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Długotrwałe stosowanie doustnych glikokortykoidów ma liczne działania niepożądane (klasa dowodów A), przy braku dowodów na korzyści (klasa dowodów C). <p>Inhibitory PDE4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli, w ciężkiej do bardzo ciężkiej POChP i zaostrzeniami w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibitor PDE4 poprawia czynność płuc i zmniejsza umiarkowane i ciężkie zaostrzenie (klasa dowodów : A). ○ Inhibitor PDE4 poprawia czynność płuc i zmniejsza liczbę zaostrzeń u pacjentów przyjmujących kombinację LABA/ICS w stałej dawce (klasa dowodów : A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
	<p>Antybiotyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Długoterminowa terapia azytromycyną lub erytromycyną zmniejsza zaostrzenia w ciągu jednego roku. (klasa dowodów: A). • Leczenie azytromycyną związane jest ze wzrostem przypadków oporności bakterii (klasa dowodów: A) i upośledzenia słuchu w zakresie badania (klasa dowodów: B). <p>Mukoregulatory i środki przeciwutleniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regularne leczenie mukolitykami takimi jak erdosteina, karbocysteina i acetylocysteina(NAC) zmniejsza ryzyko zaostrzeń w wybranych populacjach. <p>Inne leki przeciwzapalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symwastatyna nie zapobiega zaostrzeniom u chorych na POChP ze zwiększonym ryzykiem zaostrzeń i bez wskazań do leczenia statyną (klasa dowodów A). Badania obserwacyjne sugerują jednak, że statyny mogą mieć pozytywny wpływ na niektóre wyniki u chorych na POChP, którzy otrzymują je ze wskazań sercowo-naczyniowych i metabolicznych (klasa dowodów C). <div data-bbox="384 651 1422 1464" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Initial Pharmacological Treatment Figure 4.2</p> </div> <p>Rysunek 2. wstępne leczenie farmakologiczne POChP [GOLD 2023]</p> <p>Klasy dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – dane z badań RCT, duży zasób dowodów wysokiej jakości bez istotnych ograniczeń czy błędów; • B – dane z badań RCT z istotnymi ograniczeniami, ograniczona podstawa dowodowa; • C – dane z badań nierandomizowanych, ograniczona podstawa dowodowa 								
<p>PTChP 2014 (Polska)</p>	<p>Poniżej przedstawione wytyczne PTChP które powstały jako adaptacja wytycznych GOLD z 2014 roku do polskich warunków.</p> <p>Początkowe leczenie farmakologiczne w zależności od kategorii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc(POChP)</p> <table border="1" data-bbox="376 1789 1447 2024"> <thead> <tr> <th>Kategoria POChP</th> <th>I wybór terapii</th> <th>II wybór terapii</th> <th>Leczenie alternatywne*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>SABA doraźnie -krótko działający β2-mimetyk wziewny (ang. short-acting beta2-agonist) Lub SAMA doraźnie - krótkodziałający</td> <td>LABA Lub LAMA Lub SABA i SAMA</td> <td>teofilina</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria POChP	I wybór terapii	II wybór terapii	Leczenie alternatywne*	A	SABA doraźnie -krótko działający β2-mimetyk wziewny (ang. short-acting beta2-agonist) Lub SAMA doraźnie - krótkodziałający	LABA Lub LAMA Lub SABA i SAMA	teofilina
Kategoria POChP	I wybór terapii	II wybór terapii	Leczenie alternatywne*						
A	SABA doraźnie -krótko działający β2-mimetyk wziewny (ang. short-acting beta2-agonist) Lub SAMA doraźnie - krótkodziałający	LABA Lub LAMA Lub SABA i SAMA	teofilina						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
		cholinolityk (short-acting muscarinic antagonist)		
	B	LABA Lub LAMA	LAMA i LABA	SABA i/lub SAMA teofilina
	C	LABA + ICS (wziewnie) Lub LAMA	LABA i LAMA lub LAMA i PDE4 (wziewnie) Lub LABA i PDE4	SABA i/lub SAMA teofilina
	D	LABA +GKS (wziewnie) i/lub LAMA	LABA +GKS (wziewnie) i LAMA LABA +GKS (wziewnie) i PDE4 Lub LABA i LAMA Lub LAMA i PDE4	Karbocysteina SABA i/lub SAMA Teofilina
	*leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny; LAMA (long-acting muscarinic antagonist), długodziałający cholinolityk; SAMA (short-acting muscarinic antagonist) krótkodziałający cholinolityk; LABA (long-acting b2-agonist) długodziałający b2-agonista; SABA (short-acting b2-agonist) krótkodziałający b2-agonista, inh-PDE4-inhibitor fosfodiesterazy 4			

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu astmy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GINA 2022	<p>W przypadku zdiagnozowanej astmy u dorosłych i młodzieży, leczenie obejmuje 5 etapów. W pierwszym i drugim stopniu rekomendowane są niskie dawki wziewnych kortykosteroidów (ang. inhaled corticosteroid) w kombinacji z formoterolem przyjmowane w razie potrzeby w celu złagodzenia objawów oraz w razie potrzeby przed ćwiczeniami. Powyższe zalecenie skierowane jest do chorych, u których objawy choroby występują rzadziej niż dwa razy w ciągu miesiąca i nie występują czynniki ryzyka zaostrzenia astmy. A także u chorych, u których astma jest odpowiednio kontrolowana przy regularnym przyjmowaniu ICS lub LTRA (ang. leukotriene receptor antagonist) – tzw. step-down.</p> <p>W trzecim stopniu leczenia astmy rekomendowane jest stosowanie niskich dawek ICS-formoterolu w terapii doraźnej i podtrzymującej. Alternatywą jest stosowanie ICS-LABA (długo działający beta2-antagonista, ang. long-acting-beta2 antagonist) w terapii podtrzymującej oraz SABA (krótko działający beta2-antagonista, ang. acting-beta2 antagonist) w razie potrzeby.</p> <p><u>W czwartym stopniu leczenia astmy zalecane jest stosowanie kombinacji średnich dawek ICS-formoterol jako terapii podtrzymującej i doraźnej. Inną możliwością jest zastosowanie na tym etapie kombinacji średniej lub wysokiej dawki ICS-LABA oraz SABA w razie potrzeby.</u></p> <p>Piąty krok leczenia astmy obejmuje skierowanie chorego w celu oceny przez eksperta, wykonanie fenotypowania i zastosowanie terapii uzupełniającej. Po optymalizacji aktualnie stosowanej terapii należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie kombinacji wysokiej dawki ICS-LABA; • dołączenie długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (ang. long-acting muscarinic antagonist, LAMA); • dołączenie azytromycyny; • dołączenie terapii biologicznej (w przypadku ciężkiej astmy), tj. dołączenie <ul style="list-style-type: none"> ○ przeciwciała przeciw immunoglobulinom klasy E (anti-IgE); ○ przeciwciała przeciw interleukinie-5 lub jej receptorowi; ○ przeciwciała przeciw receptorowi α interleukiny-4; ○ przeciwciała skierowane przeciw antygenom zrębu grasicy (ang. thymic stromal lymphopoietin, TSLP); • dobór leczenia w oparciu o badanie płwociny; • zastosowanie leczenia uzupełniającego oraz termoplastyki oskrzelowej; • w ostateczności dołączenie doustnych kortykosteroidów w niskich dawkach; • terapię MART z zastosowaniem ICS-formoterolu.. <p>W rekomendacji nie przedstawiono informacji o sile zaleceń i jakości dowodów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie farmakologiczne u osób dorosłych (w wieku ≥ 17 lat)</p> <p>Według wytycznych NICE 2021, dotyczących leczenia farmakologicznego nowo rozpoznanej astmy zalecane jest doraźne stosowanie krótko działających beta2-antagonistów (SABA). U osób z rozpoznaną astmą, u których rzadko występują krótkotrwałe, świszczące oddechy i normalna czynność płuc należy rozważyć doraźne leczenie z zastosowaniem SABA.</p> <p>Zastosowanie niskich dawek ICS jako leku pierwszego rzutu jest rekomendowane u chorych z objawami jednoznacznie wskazującymi na potrzebę leczenia podtrzymującego (np. występowanie objawów związanych z astmą ≥ 3 razy w tygodniu lub objawów powodujących budzenie się w nocy), bądź w przypadku kiedy astma jest niedostatecznie kontrolowana z zastosowaniem wyłącznie SABA.</p> <p>Jeśli zastosowanie niskich dawek ICS jako leczenia podtrzymującego jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli astmy, rekomendowane jest dołączenie do ICS antagonisty receptora leukotrienowego (ang. leukotriene receptor antagonist, LTRA) i przeanalizowanie odpowiedzi na leczenie w ciągu 4-8 tygodni.</p> <p>Jeśli astma jest nieodpowiednio kontrolowana na niskich dawkach ICS i LTRA jako terapii podtrzymującej, zalecane jest zastosowanie LABA w kombinacji z ICS i przeanalizowanie leczenia LTRA.</p> <p>Jeśli astma jest niewystarczająco kontrolowana podczas podawania LABA z lub bez LTRA jako leczenie podtrzymujące, należy zaproponować zmianę schematu terapii z podtrzymującej na terapię podtrzymującą i doraźną MART (ang. maintenance and reliever therapy) z jednoczesnym podawaniem niskich podtrzymujących dawek ICS.</p> <p>Jeśli astma jest niewystarczająco kontrolowana przy zastosowaniu terapii MART z jednoczesnym podawaniem niskich, podtrzymujących dawek ICS zalecane jest zwiększenie dawek ICS do średnich (albo kontynuacja schematu MART a bo zmiana na stałą dawkę ICS i LABA z SABA jako lekiem doraźnym).</p> <p>Jeśli astma jest niewystarczająco kontrolowana podczas stosowania średnich, podtrzymujących dawek ICS z LABA (albo jako MART a bo w schemacie z ustaloną dawką) z lub bez LTRA, należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie podtrzymującej dawki ICS do wysokiej (można rozważyć wyłącznie jako część składową schematu z ustaloną dawką z SABA jako lekiem doraźnym); • próbę dołączenia dodatkowego leku (np. długo działającego antagonisty receptora muskarynowego lub teofiliny); • zasięgnięcie porady u specjalisty, posiadającego doświadczenie w leczeniu astmy. <p>W rekomendacji nie przedstawiono informacji o sile zaleceń i jakości dowodów.</p>
<p>BTS/SIGN 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Celem leczenia astmy jest kontrola choroby. Całkowita kontrola astmy to: brak objawów dziennych, brak budzenia się w nocy z powodu astmy, brak konieczności stosowania leków ratunkowych, brak ataków astmy, brak ograniczeń aktywności (w tym ćwiczeń), normalna czynność płuc (w praktyce FEV1 i/lub PEF $>80\%$ wartości należnej), a także niewielkie skutki uboczne mimo stosowanego leczenia.</p> <p>Przed rozpoczęciem nowej terapii lekowej należy sprawdzić: przestrzeganie zaleceń lekarskich obecnej terapii, technikę inhalacyjną i wyeliminować czynniki wywołujące astmę.</p> <p>Farmakologiczne leczenie astmy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie doraźne (okresowe): <p>u chorych (dorośli i dzieci) należy przepisać krótko działające leki rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów. U chorych z rzadko występującym krótkotrwałym świszczącym oddechem okazjonalne stosowanie leków doraźnych może być jedynym wymaganym leczeniem. SABA działają szybciej i /lub ich stosowanie związane jest z mniejszą liczbą skutków ubocznych niż inne leki (np. wziewny bromek ipratropium, teofilina).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regularna terapia prewencyjna: <p>ICS są zalecanymi lekami prewencyjnymi u dorosłych i dzieci w celu osiągnięcia celów leczenia. Stosowanie ICS należy rozważyć u chorych w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących czynników: atak astmy w ciągu ostatnich dwóch lat, stosowanie wziewnych $\beta 2$-mimetyków co najmniej trzy razy w tygodniu, występowanie objawów co najmniej trzy razy w tygodniu, budzenie się w nocy (jedna noc). ICS są lekami pierwszego wyboru.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstępne leczenie dodatkowe: <p>Niektórzy chorzy z astmą mogą być nieodpowiednio kontrolowani podczas stosowania tylko niskich dawek ICS. Pierwszym wyborem jako leczenia dodatkowego do ICS u dorosłych są wziewne LABA, których włączenie powinno być rozważeniem przed zwiększeniem dawki ICS.</p> <p>U dzieci w wieku powyżej 5 lat, można rozważyć LABA lub leki przeciwleukotrienu jako leki dodatkowe pierwszego wyboru.</p> <p>Należy również rozważyć opcję skojarzonego leczenia podtrzymującego i doraźnego (MART) u dorosłych chorych, u których występowały ataki astmy podczas stosowania średniej dawki ICS lub ICS/LABA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowe terapie kontrolujące: <p>Jeśli astma jest niekontrolowana po dodaniu LABA należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększyć dawkę ICS z niskiej na średnią u dorosłych chorych i z bardzo niskiej na niską u dzieci (5-12 lat), jeśli nie stosują już takich dawek, lub ○ rozważyć dodanie leku przeciwleukotrienowego. <ul style="list-style-type: none"> • Terapie specjalistyczne: <p>Jeśli kontrola astmy jest wciąż niewystarczająca przy zastosowaniu leczenia opisanego w pkt powyżej, należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększenie dawki ICS do wysokich (dorośli)/średnich (dzieci 5-12 lat), lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	<ul style="list-style-type: none"> ○ dodanie leku przeciwleukotrienowego (jeśli nie jest stosowany), lub ○ dodanie tiotropium (dorośli), lub ○ dodanie teofiliny. <p>U chorych z astmą niewystraszająco kontrolowaną pomimo zastosowania terapii wysokodawkowej, należy zastosować leki steroidowe w najniższej dawce zapewniającej odpowiednią kontrolę.</p> <p>Można rozważyć podanie omalizumabu we wstrzyknięciach podskórnych (dorośli i dzieci w wieku powyżej 5 lat), mepolizumab podawany podskórnie, reslizumab podawany dożylnie i benralizumab podawany podskórnie (dorośli) u chorych stosujących doustne kortykosteroidy.</p> <p>W rekomendacji nie przedstawiono informacji o sile zaleceń i jakości dowodów.</p>										
Aus& NZ Guidelines 2020	<p>Aby osiągnąć i utrzymać kontrolę nad astmą i zmniejszyć ryzyko zaostrzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosuje się algorytm oparty na terapii AIR: Jest preferowanym algorytmem i opiera się na stosowaniu budesonidu/formoterolu jako łagodząca terapia. Stosowanie budesonidu/formoterolu zarówno jako terapii podtrzymującej terapii budesonidem/formoterolem. Jako terapia podtrzymująca jak i łagodząca w stopniu 2 i 3 stosuje się budesonid/formoterol jako pojedynczą kombinację ICS/inhibitora LABA w terapii podtrzymującej i łagodzącej SMART. • Budesonid/formoterol w dawce 200/6µg w postaci proszku jest używana jako podstawowy algorytm leczenia ponieważ jest to jedyna postać, która posiada dowody naukowe jak i prawne zatwierdzenie dla terapii AIR z lub bez regularnej terapii budesonidem/formoterolem. Kolejne podejście to wybór jednej inhalacji dwa razy dziennie lub dwie inhalacje raz dziennie w zależności od preferencji pacjenta. • Algorytm oparty na terapii doraźnej SABA jest stosowany oprócz ICS lub ICS /LABA (terapia podtrzymująca). <p>Zalecana standardowa dawka dobową ICS w astmie u dorosłych</p> <table border="1" data-bbox="355 920 1445 1128"> <tbody> <tr> <td>Beklometazon dipropionianu</td> <td>400-500µg/dzień</td> </tr> <tr> <td>Beklometazon dipropionianu</td> <td>200µg/dzień</td> </tr> <tr> <td>Budesonid</td> <td>400µg/dzień</td> </tr> <tr> <td>Propionian flutykazonu</td> <td>200–250µg/dzień</td> </tr> <tr> <td>Furoinian flutykazonu</td> <td>100µg/dzień</td> </tr> </tbody> </table> <p>W rekomendacji nie przedstawiono informacji o sile zaleceń i jakości dowodów.</p>	Beklometazon dipropionianu	400-500µg/dzień	Beklometazon dipropionianu	200µg/dzień	Budesonid	400µg/dzień	Propionian flutykazonu	200–250µg/dzień	Furoinian flutykazonu	100µg/dzień
Beklometazon dipropionianu	400-500µg/dzień										
Beklometazon dipropionianu	200µg/dzień										
Budesonid	400µg/dzień										
Propionian flutykazonu	200–250µg/dzień										
Furoinian flutykazonu	100µg/dzień										

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Dane wskazane przez eksperta

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek stosujących pacjentów		Technologia a najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótsze uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Fluticasoni propionas +salmeterol	1.55% w astmie 2. brak danych dotyczących POChP		☒	☐	1.W warunkach polskich, we wskazaniu obejmującym leczenie astmy, ze środków publicznych finansowane są już preparaty ICS/LABA, tj. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM , przy czym zgodnie z danymi FZ preparatem cechującym się największym rozpowszechnieniem jest FP/SAL (we wszystkich kategoriach dawkowych, tj. dawkach niskich, średnich i wysokich) bez względu na kategorię wiekową. W przypadku pozytywnej decyzji odnośnie finansowania wnioskowanej technologii będzie ona zastępować w szczególności terapię złożoną (ICS/LABA), w tym w

					szczegółności FP/SAL https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod_resource/content/1/nfz_o_z_drowiu_astma.pdf . W odniesieniu do POChP zalecenia stosowania preparatów łączonych LABA/iGKS są inne niż w astmie. Raczej preferowane jest leczenie bronchodilatacyjne-, łączenie terapii z cholinolitykiem o długim czasie działania (LAMA) z LABA lub terapie trójskładnikowe
Budesonid +formoterol	1.25%w astmie 2.Nie znam danych		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beclometasoni dipropinas +Formoteroli Fum	1.20% w astmie 2.Nie znam danych dla POChP		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof.dr hab.n.med. Karina Małgorzata Jahnz-Różyk
Proszę wskazać leki stosowane we wnioskowanym wskazaniu:	a) możliwe do zastosowania: 1. opisanych w wytycznych GOLD 2022 roku 2. opisanych w wytycznych GINA z 2022 roku. b) rekomendowane przez wytyczne kliniczne: w tabelach znajdują się leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne c) stosowane aktualnie w Polsce: w mojej opinii w większości mogą być aktualnie stosowane w Polsce
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	1. Astma: obecnie w warunkach polskich finansowanych jest kilka preparatów z grupy ICS/LABA, przy czym kluczowe jest w wyborze leczenia zachowanie adherence (stosowanie zalecanej terapii) oraz compliance (stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania). Istotnym wyzwaniem terapeutycznym dotyczącym tej grupy pacjentów jest prawidłowa obsługa techniczna inhalatora. 2. POChP: W tej chorobie podejście do dodawania glikokortykosteroidów wziewnych do leczenia brochodilatoryjnego (np. LABA/iGKS) jest inne niż w astmie. Raczej preferowane jest leczenie trójskładnikowe, czyli dodanie do proponowanej kombinacji leku cholinolitycznego -LAMA. Autorzy raportu podkreślają, że leczenie wziewnymi GKS chorych na POChP zwiększa ryzyko zapalenia płuc u tych chorych (kategoria dowodu A). Korzyść z leczenia LABA/iGKS mogą odnieść natomiast chorzy z ciężkimi zaostrzeniami POChP, eozynofilią krwi obwodowej oraz współistnieniem astmy
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Opieka koordynowana (wielospecjalistyczna) nad pacjentem z astmą POChP
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie widzę problemów pod warunkiem właściwej kwalifikacji chorych do wskazanej terapii
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie widzę
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	W większym stopniu chorzy na astmę niż na POChP
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	To zależy od właściwej kwalifikacji pacjenta i współpracy podczas stosowanej terapii, jest to niezwykle trudne do osiągnięcia w chorobach przewlekłych
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	Wytyczne GOLD: https://goldcopd.org Wytyczne GINA https://ginaasthma.org

Ekspert	prof.dr hab.n.med. Karina Małgorzata Jahnz-Różyk
Inne uwagi	Nie

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są określone w poniższych jednostkach chorobowych:

Astma:

- Salmeterol + flutykazonu propionian
- Flutykazon propionianu mikronizowanego+ salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu, mikronizowanego)
- Budezonid + formoterol fumaranu dwuwodnego
- Beklometazon+formoterol z poziomem odpłatności ryczałtowym
- Indakaterol + mometazonu furoinian- poziom odpłatności 30%

POChP:

- Flutykazon propionianu mikronizowanego+ salmeterolu (w postaci salmeterolu ksynafonianu, mikronizowanego)
- Salmeterol + flutykazonu propionian
- Budezonid + formoterol fumaranu dwuwodnego-
- Beklometazon+formoterol z poziomem odpłatności ryczałtowym.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach podział, np. według sposobu refundacji							
Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 60 dawek	07613421020866	47,52	49,90	52,09	ryczałt	10,00
Airbufo Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	2 inh. po 60 dawek	05907626709476	90,72	95,26	104,18	ryczałt	7,27
AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991447915	68,85	72,29	84,28	ryczałt	3,20
AirFluSal Forspiro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991442064	70,85	74,39	86,37	ryczałt	3,20
Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 60 dawek	05909991034887	71,28	74,84	86,82	ryczałt	3,20
Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	3 inh. po 60 dawek	05909991448530	206,55	216,88	234,98	ryczałt	8,00
Aectura Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. tw., 125+127,5 mg* ¹	30 szt.	07613421045531	99,36	104,33	104,18	30%	44,39
Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 120 daw.	05909991137458	107,95	113,35	104,18	ryczałt	25,36

¹ Refundowane jedynie we wskazaniu: astma oskrzelowa

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Combaterol, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05906720534670	71,28	74,84	86,82	ryczałt	3,20
DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg	1 inhalator (120 dawek)	05909991136932	108,48	113,90	104,18	ryczałt	25,91
Duexon, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	05900411004763	71,26	74,82	86,80	ryczałt	3,20
Duexon Pro, proszek do inhalacji, podzielony, 250+50 µg/dawkę	1 inhalator 60 dawek	05900411004749	70,85	74,39	86,37	ryczałt	3,20
Fluticomb, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 inhalator 120 dawek	05909991403959	71,27	74,83	86,81	ryczałt	3,20
Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	poj.po 180 daw.	05909990054152	157,68	165,56	156,28	ryczałt	29,32
Salfumix Easyhaler, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę odmierzoną	1 inh.po 60 daw.	05909991383626	74,52	78,25	86,82	ryczałt	6,61
Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	05909991034924	75,82	79,61	86,82	ryczałt	7,97
Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 120 daw.	05909990907014	81,00	85,05	86,82	ryczałt	13,41
Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 60 daw.	05909990832521	71,28	74,84	86,82	ryczałt	3,20
Symflusal, proszek do inhalacji, 250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 blister 60 dawek + inhalator Elpenhaler	05909991078980	70,74	74,28	86,26	ryczałt	3,20
Symbicort, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną²	1 inh. po 120 daw.	05000456011648	108,02	113,42	104,18	30%	53,48
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 120 daw.	05909990873074	108,02	113,42	104,18	ryczałt	25,43

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż wyżej wymienione produkty lecznicze są w większości refundowane z poziomem odpłatności ryczałtowym, pozostałe mają poziom odpłatności 30% gdy są refundowane w jednym z wnioskowanych wskazań. Wszystkie wymienione wyżej leki są dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, należące do grupy limitowej 199.2.

² Refundowane jedynie we wskazaniu :POChP

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	Tradycyjna forma skojarzenia beklometazonu i formoterolu, która w przypadku astmy najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowany lek w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.	<p>W analizach wnioskodawcy przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa beklometazonu w połączeniu z formoterolem (Fostex Nexthaler) w postaci proszku do inhalacji.</p> <p>W piśmie w sprawie wymagań minimalnych Agencja poprosiła o przeprowadzenie porównania względem wszystkich technologii medycznych refundowanych w analizowanych populacjach.</p> <p>Odpowiedź wnioskodawcy oraz komentarz Agencji przedstawiono poniżej.</p>

Odpowiedź wnioskodawcy z pisma w sprawie wymagań minimalnych:

1. Ad. 1. i 2. [1. Analiza Kliniczna (AKL) wnioskodawcy nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia)]

„Zgodnie z opisem zawartym w rozdziale 4.1 Analizy Problemu Decyzyjnego wnioskodawcy (APD) technologią opcjonalną dla wnioskowanej technologii stanowi preparat Fostex aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę (GTIN: 05909990054152). Wynika to z faktu, że wnioskowana technologia tj. preparat Fostex NEXThaler składa się z beklometazonu i formoterolu w dawkach odpowiednio 100 mg i 6 µg na dawkę, w postaci proszku do inhalacji. Obecnie na rynku polskim jest dostępny i refundowany jedynie 1 preparat zawierający te dwie substancje czynne w identycznej dawce – preparat Fostex aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę (GTIN: 05909990054152). Preparat ten ma identyczny skład jak wnioskowana technologia i identyczny sposób podania (lek wziewny) a różni się jedynie postacią tj. nie jest aerozolem inhalacyjnym a inhalatorem proszkowym. Tym samym wnioskowana technologia nie spełnia kryterium odpowiednika zawartego w Ustawie Refundacyjnej. Niemniej zwracamy uwagę, że w grupie limitowej do której wnioskowany jest refundacja preparatu Fostex NEXThaler i w której refundowany jest obecnie preparat Fostex aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę (GTIN: 05909990054152), refundowane są zarówno preparaty aerozoli inhalacyjnych i inhalatorów proszkowych – poniżej zestawienie aktualnie refundowanych leków w grupie limitowej 199.2. Spośród 4 połączeń LABA+GKS refundowanych w grupie limitowej 199.2 (beklometazon + formoterol, budesonid + formoterol, fluticason + salmeterol i indakaterol + mometazon) dwa (budesonid + formoterol, fluticason + salmeterol) posiadają zarówno postacię aerozolu inhalacyjnego, jak i inhalatora proszkowego. Biorąc pod uwagę kryteria ustawowe kwalifikacji do jednej grupy limitowej leków, należy wnioskować, że wszystkie leki w tej grupie mają podobną skuteczność, tym samym udowadnianie porównywalności wnioskowanego połączenia do wszystkich połączeń w grupie 199.2 wydaje się bezprzedmiotowe.”

„Jednocześnie zwracamy uwagę, że nie ma podstaw do wnioskowania, że inne połączeniem LABA+GKS niż beklometazon + formoterol mogą stanowić technologię opcjonalną w myśl definicji zawartej w wytycznych AOTMiT tj. postępowanie, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi dt. leczenia astmy (GINA 2022 - <https://ginasthma.org/gina-reports/>) połączenie formoterolu z glikokortykosteroidem wziewnym w niskiej dawce jest podstawowym leczeniem astmy oskrzelowej jako tzw. schemat MART (ang. Maintenance and Reliever Therapy), którego idą jest stosowanie leczenia doraźnego i podtrzymującego z wykorzystaniem jednego inhalatora. W grupie 199.2 poza preparatem Fostex, jedynie preparaty zawierające budesonid i formoterol mogą pełnić rolę terapii MART. Warto podkreślić, że preparaty te występują zarówno w postaci inhalatorów pMDI jaki i inhalatorów DPI. Tym samym pacjenci stosujący łącznie budesonidu z formoterolem mają zabezpieczony dostęp do preparatów DPI. Takie dostępu nie mają z kolei pacjenci stosujący połączenie beklometazonu z formoterolem. Stąd, ze względu na identyczny skład chemiczny (beklometazon + formoterol), jedyną technologią opcjonalną, która powinna być rozważana jest Fostex aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę (GTIN: 05909990054152), ponieważ to właśnie niektórzy pacjenci stosujący dotychczas Fostex, będą w praktyce medycznej prawdopodobnie grupą docelową dla preparatu Fostex NEXThaler”.

2. Ad. 1. 2. [2. Analiza Kliniczna (AKL) wnioskodawcy nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) (...).]

„Zgodnie z opisem zawartym w rozdziale 4.1 Analizy Problemu Decyzyjnego wnioskodawcy (APD) technologią opcjonalną dla wnioskowanej technologii stanowi preparat Fostex aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę

(GTIN: 05909990054152) – poruszono w punkcie 1. Zwracamy uwagę, że wymienione przez AOTMiT inne potencjalne technologie opcjonalne tj. leki β 2-adrenergiczne, leki przeciwcholinergiczne, preparaty skojarzone LABA/ICS, preparaty skojarzone LABA/LAMA/ICS), nie są refundowane we wnioskowanej grupie limitowej, stąd z definicji (ustawowych warunków utworzenia odrębnych grup limitowych) nie mogą stanowić technologii opcjonalnych dla wnioskowanej technologii. Należy podkreślić, że definicja ustawowa technologii opcjonalnej zakłada, że powinna być to procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Żaden z wymienionych wyżej preparatów, w tym szczególnie leki β 2-adrenergiczne, leki przeciwcholinergiczne, preparaty skojarzone LABA/LAMA/ICS, jakkolwiek możliwe do zastosowania w POChP i astmie oskrzelowej to ze względu na różne pozycjonowanie tych leków w wytycznych klinicznych nie stanowią procedur, które są równoważne do połączenie beklometazonu z formoterolem. Zasadność porównania się z połączeniami LABA/GKS omówiono w punkcie 1.”

Komentarz Agencji

Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy wprowadzenia na rynek produktu leczniczego Fostex NEXThaler, który ma identyczny skład i identyczny sposób podania (lek wziewny), jak obecnie refundowany preparat Fostex, a różni się jedynie postacią tj. Fostex NEXThaler jest inhalatorem proszkowym, natomiast Fostex jest aerozolem inhalacyjnym. Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem jest postępowanie, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpione przez ocenianą technologię. W związku z aktualną refundacją preparatu Fostex, Agencja uznaje argumentację wnioskodawcy dotyczącą doboru komparatora za prawidłową.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w POChP

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z POChP zgodnie z ChPL	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	Wybór zasadny
Interwencja	Fostex NEXThaler (100 mikrogramów + 6 m krogramów) – DPI	Preparat Fostex NEXThaler podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	W kryteriach wykluczenia preparat podawany w innej postaci niż w postaci wnioskowanej czyli w proszku.
Komparatory	Fostex (100 mikrogramów + 6 mikrogramów) – MDI Placebo lub inny komparator na użytek porównania pośredniego	Preparat Fostex podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Wybór zasadny
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ocena zmian parametrów spirometrycznych, zwłaszcza FEV₁; zmiana pod względem objawów, szczególnie duszności oraz zaostrzeń; przestrzeganie założeń terapii przez pacjenta; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> wszystkie zdarzenia lub działania niepożądane raportowane w badaniu (zgodnie z informacjami z włączonych w ramach przeglądu publikacji); w związku z częstym współwystępowaniem chorób sercowo-naczyniowych uwzględniono również parametry charakterystyczne dla takich schorzeń, takie jak ciśnienie krwi czy dane z elektrokardiogramu; Jakość życia.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Wybór zasadny
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie noszą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane	Wybór zasadny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.	

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w astmie oskrzelowej.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β_2 -agonisty) zgodnie z ChPL : -z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego β_2 -agonisty, lub -u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających β_2 -agonistów.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku.	Wybór zasadny
Interwencja	Beklometazon + formoterol w postaci proszku do inhalacji w dawkach wskazanych w ChPL.	Preparat Fostex NEXThaler podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Wybór zasadny
Komparatory	Beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w dawkach wskazanych w ChPL.	Preparat Fostex podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Wybór zasadny
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1); • szczytowy przepływ wydechowy (PEF); • natężona pojemność życiowa (FVC); • przepływ w środku natężonego wydechu (FEF25-75%); • ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy; • odsetek dni bez objawów astmy; • odsetek dni z astmą kontrolowaną; • odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej; • średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>, ACQ); • dobowe zużycie leków doraźnych (sa butamol); • odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol); • zaostrzenia astmy; • odsetek eozynofiliów w płwocinie indukowanej; 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Wybór zasadny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia, ocenę satysfakcji z leczenia i przestrzeganie zaleceń lekarskich. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane łącznie; ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów; inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem. 		
Typ badań	Pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją. Opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. crossover), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pojedynczych dawek leków, badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji, badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej, poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów, doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, przedstawienie danych zagregowanych dla leków z grupy kortykosteroidów, LABA lub ich połączeń (dla opracowań wtórnych). Wykluczono badania w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski.	Wybór zasadny

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline i Embase.The Cochrane Library. W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych: szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

Jako datę wyszukiwania w bazie Medline ,Embase i Cochrane Library przyjęto 19.05.2022r., dla astmy oskrzelowej, natomiast dla POChP datę przeszukiwania baz przyjęto na dzień 27.05.2022r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach kontrolne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz nazwy handlowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 26.10.2022 r z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii medycznej.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Dla populacji pacjentów z POChP, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 raporty pierwotnych badań z randomizacją dostarczone przez wnioskodawcę: CT-02, CT-03, 1 publikację zidentyfikowaną podczas przeglądu systematycznego Bakkakos 2022.

Dla populacji pacjentów z astmą, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 prac :1 RCT-Singh 2017 i 4 obserwacyjne badania kliniczne -Virchow 2018, Sergio 2011, Chetta 2021, Pisi 2021 w POChP.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Opis badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne - POChP			
Singh 2017 Źródło finansowania: Chiesi Farmaceutici SpA.	Badanie: 3 fazy, jednoosłokowe częściowo zaślepienie, kontrolowane placebo, badanie crossover 5-okresowe Interwencja: BDP/FF DPI 100/6 µg Komparatory: BDP/FF pMDI 100/6 µg DPI placebo Czas obserwacji: 42 dni Faza wstępna -14 dni Następnie 5 wizyt z min. 7 dniowym okresem wypłukania po wizycie Hipoteza: Non-inferiority	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Dorośli mężczyźni i kobiety (≥ 40 i ≤ 75 lat). Pacjenci ambulatoryjni z rozpoznaniem umiarkowanej/ciężkiej stabilnej POChP, zgodnie z wytycznymi GOLD (aktualizacja 2013), co najmniej w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową. FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela ≥ 40 i $< 80\%$ przewidywanej wartości prawidłowej oraz FEV1/FVC $< 0,7$, po 4 inhalacjach (4 x 100 µg) salbutamolu pMDI; Kobiety musiały być w wieku niepełnym, stosując co najmniej jedną dopuszczalną metodę antykoncepcji, lub mieć abstynencję seksualną, od badania przesiewowego do końca badania; Umiejętność korzystania z pMDI (zweryfikowane podczas badania przesiewowego za pomocą monitora inhalacji aerozolowej [AIM, Vitalograph] i urządzeń DPI (zweryfikowane podczas badania przesiewowego za pomocą In-Check DIAL [Clement Clarke International, Essex, Wielka Brytania]) Diskus ustawionego na odporność); Postawa kooperatywna w zgodzie z procedurami badania; 	Pierwszorzędowy: Średnia częstość akcji serca po 4h (HR0-4h) Pozostałe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> Średni HR po 12h (HR0-12h), Szczytowy HR (oceniane podczas pierwszych 4 godzin po podaniu) i indywidualny punkt czasowy; Odstęp QTcF, indywidualny punkt czasowy i częstość występowania podwyższonych wartości oraz klinicznie istotnych zmian w stosunku do wartości wyjściowych SBP i DBP po 12h (AUC0-12h); Potas i glukoza (AUC0-4h); Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Obecny lub byli palacz co najmniej 10 paczek/rok, gdzie jeden paczokorok odpowiada 20 papierosom dziennie przez 1 rok. Jeżeli badani przeszli terapię rzucenia palenia, musiała ona zostać zakończona 3 miesiące przed wizytą przesiewową, a status palenia miał nie zmieniać się między wizytą przesiewową badanych a ostatnią wizytą badawczą. <p><u>Liczba pacjentów</u> N= 49 (ITT) Interwencja= 49 Komparator =49</p>	
<p>Virchow 2018 Źródło finansowania: Chiesi Farmaceutici SpA.</p>	<p>Badanie: 3 fazy: Nierandomizowane, otwarte, niekontrolowane badanie jednoramienne Interwencja: Stała kombinacja BDP/FF (beklometazon dipropionianu+formoterol fumaranu) znakowana radioaktywnie 99mTechnetium (99mTc), dostarczana przez urządzenie NEXThaler Komparator: Nie dotyczy Czas obserwacji 2 dni Hipoteza Nie dotyczy</p>	<p>Kryteria włączenia: Populacja astma:</p> <ul style="list-style-type: none"> Populacja zdrowa i z astmą; Kobiety i mężczyźni 21–65 lat; Niepalący lub byli palacze przez co najmniej 1 rok (poprzednia historia palenia <5 paczkolet); Umiarkowana przewlekła lub ciężka przewlekła astma, FEV1 między 30% a 80% wartości należnej przed rozszerzeniem oskrzeli i odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i co najmniej 200 ml wartości początkowej 15 minut po inhalacji 200 μl salbutamolu. <p>Populacja z POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni 40–70 lat; Historię palenia od co najmniej 10 paczkolet; FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na poziomie od 30% do 50% przewidywanych wartości, FEV1/FVC po leczeniu rozszerzającym oskrzela $\leq 0,70$ <p>Liczba pacjentów: N= 30 (ITT) Interwencja: n= 30 Komparator: Nie dotyczy</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Śródplucne odkładanie się BDP/FF (% wyemitowanej dawki) <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Osadzenie poza klatką piersiową; Ilość wydychanego BDP/FF; Stosunek osadzenia centralnego do obwodowego (C/P) Wariancja liczby pikseli (VAR) Odkładanie się leku w stosunku do dawki nominalnej; Stosunek osadzenia centralnego do całkowitego (C/T); Stosunek osadzenia pośredniego do całkowitego (I/T); Stosunek osadzenia obwodowego do całkowitego (P/T)
<p>Chetta 2021 Źródło finansowania: Chiesi Farmaceutici SpA.</p>	<p>Badanie: IIa fazy otwarte, jednoramienne, jednośrodkowe badanie Interwencja: Nexthaler placebo Komparator: Nie dotyczy Czas obserwacji: 1 dzień Hipoteza: Nie dotyczy</p>	<p>Kryteria włączenia: <u>Astma:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci hospitalizowani i ambulatoryjni; Kobiety i mężczyźni ≥ 18 lat; Kliniczna diagnoza astmy według wytycznych GINA (2011) Umiejętność posługiwania się DPI; <p><u>POChP:</u></p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena profilu wdechowego; Przepływ i czas do wystrzelenia BAM; <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przyspieszenie początkowe (szybkość zmiany przepływu na początku wdechu); PIF i czas do PIF;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci hospitalizowani i ambulatoryjni; Kobiety i mężczyźni ≥ 40 lat; Udokumentowana diagnoza kliniczna (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) POChP z różnym stopniem ograniczenia przepływu powietrza w oparciu o spirometryczną klasyfikację ciężkości choroby zgodnie z wytycznymi GOLD 2013 (zaktualizowane); Historia palenia od co najmniej 10 paczkolet (paczo-lat = liczba paczek papierosów dziennie razy liczba lat) - obecni i byli palacze; Umiejętność posługiwania się DPI; <p>Liczba pacjentów: Astma: N= 40 (ITT) (20 z kontrolowaną astmą i 20 z częściowo kontrolowaną astmą) Interwencja: n= 40 Komparator: Nie dotyczy COPD:N= 72 (ITT) Interwencja: n= 72 Komparator: Nie dotyczy</p>	<ul style="list-style-type: none"> Całkowita objętość wdechowa i czas inhalacji; FEV1 i FEV1 % przewidywanej wartości normalnej; FEV i FEV % przewidywanej wartości normalnej; FVC i FVC % przewidywanej wartości normalnej; FEV1/FVC; PEF i PEF % przewidywanej wartości normalnej;
<p>Sergio 2011 Źródło finansowania: b.d..</p>	<p>Badanie: 3 fazy wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie placebo Interwencja: NEXT DPI placebo Komparator: Nie dotyczy Czas obserwacji: 1 dzień Hipoteza: Nie dotyczy</p>	<p>Kryteria włączenia: <u>Astma:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci pediatryczni (dzieci w wieku 5-11 lat, młodzież w wieku 12-17 lat) i dorośli (≥ 18 lat); Zdiagnozowana astma; <p><u>POChP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli (≥ 40 lat); Zdiagnozowane POChP; <p>Liczba pacjentów: N= 89 (ITT) Interwencja: n= 89 Komparator: Nie dotyczy</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Możliwość aktywacji BAM; FEV1; FVC; PIF <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kwestionariusz oceny użyteczności; Zdarzenia niepożądane (AE); Parametry życiowe;
<p>Pisi 2021 Źródło finansowania Chiesi Farmaceutici SpA.</p>	<p>Badanie 3 fazy: pilotażowe, prospektywne, otwarte, jednoośrodkowe badanie jednoramienne Interwencja: BDP/FF NEXThaler 100/6 μg Komparator: Nie dotyczy Czas obserwacji: 12 tygodni Hipoteza: Nie dotyczy „Fostex Nexthaler extra fine może poprawić wpływ choroby na jakość życia chorych na POChP poprzez działanie SAD(ang.small airway dysfunction mała dysfunkcja dróg oddechowych).”</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 40 lat; Udokumentowana diagnoza POChP określona zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS); Obecni lub byli palacze z historią palenia od co najmniej dziesięciu paczek/lat; Pacjenci ze stosunkiem FEV₁/FVC $< 0,7$ i FEV₁ $< 50\%$ wartości przewidywanej; Osoby o dużym wpływie POChP na stan zdrowia (CAT ≥ 10); 	<p>Pierwszorzędowy: Poprawa jakości życia codziennego (mierzona metodą CAT) i zmniejszenie duszności (mMRC) po 12 tygodniach leczenia</p> <p>Pozostałe: Poprawa parametrów czynności płuc związanych z dysfunkcją małych dróg oddechowych w 12. tygodniu</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Historia kliniczna co najmniej jednego umiarkowanego zaostrzenia/rok; Pacjenci z POChP leczeni BDP/FF NEXThaler 100/6 µg w bardzo drobnym preparacie nie dłużej niż 1 tydzień przed włączeniem do badania; <p>Liczba pacjentów: N= 43 (ITT) Interwencja: n= 43 Komparator: Nie dotyczy</p>	
Badania pierwotne - Astma			
<p>CT-02 Źródło finansowania: Chiesi Farmaceutici SpA</p>	<p>Badanie 3 fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> BDP/FF NEXT DPI, 1 inhal. 2xd (200/12 µg/d) + placebo pMDI, 1 inhal. 2xd, n=173; BDP/FF pMDI, 1 inhal. 2xd (200/12 µg/d) + placebo NEXT DPI, 1 inhal. 2xd, n=173; BDP/FF NEXT DPI, 2 inhal. 2xd (400/24 µg/d) + placebo pMDI, 2 inhal. 2xd, n=176; BDP/FF pMDI, 2 inhal. 2xd (400/24 µg/d) + placebo NEXT DPI, 2 inhal. 2xd, n=174. <p>Czas leczenia: 12 tygodni Hipoteza: non-inferiority BDP/FF NEXT DPI nie gorszy niż BDP/FF pMDI</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ambulatoryjni w wieku ≥ 18 lat (ośrodki w Niemczech, Węgrzech i Rosji) oraz ≥ 12 lat (ośrodki w pozostałych krajach) rozpoznanie umiarkowanej do ciężkiej astmy objawowej leczonej za pomocą kortykosteroidów wziewnych przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania FEV₁ > 40% i < 80% wartości należnej po okresie wymywania z leków rozszerzających oskrzela udokumentowana pozytywna odpowiedź na test odwracalności obturacji w czasie wizyty przesiewowej, zdefiniowana jako zmiana FEV₁ ≥12% i ≥200 ml od wartości wyjściowej do 30 min po podaniu 400 µg salbutamolu pMDI (ATS/ERS 2005) dowód na częściową kontrolę astmy w ciągu 2 tygodni przed wizytą przesiewową zgodnie z wytycznymi GINA z 2006 r. chorzy niestosujący LABA przez co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania dawki dobowe uprzednio stosowanych kortykosteroidów wziewnych: < 2000 µg CFC-BDP lub BDP; < 800 µg HFA-BDP; < 1600 µg budesonidu; < 1000 µg flutkazonu; < 2000 µg flunisolidu; < 1200 µg mometazonu; < 1280 µg cyklezonidu minimalny przepływ wydechowy ≥ 40 l/min według In-Check Oral 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana średniej wartości FEV₁ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia zmiana średniej wartości FEV₁ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia zmiana od wartości wyjściowych do końca leczenia oraz przez cały okres leczenia: <ul style="list-style-type: none"> średniej wartości FVC przed podaniem dawki rano średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano i wieczorem oraz dobowej zmienności PEF średniej oceny klinicznych objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy odsetka dni bez objawów astmy odsetka dni z astmą kontrolowaną średniego dobowego zużycia leków doraźnych odsetka dni bez leczenia doraźnego odsetka eozynofilów w płwocinie indukowanej zmiana średniej wartości FEF_{25-75%} przed podaniem dawki rano od

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • osoby niepalące lub byli palacze, którzy palili mniej niż 5 paczko-lat* i rzucili palenie na co najmniej rok przed rozpoczęciem badania • gotowość do współpracy i szkolenia z umiejętności prawidłowego użycia inhalatorów NEXT DPI i pMDI • wynik ACQ $\geq 1,5$ <p>N=696 *(ITT)</p>	<p>wartości wyjściowych do końca leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pole powierzchni pod krzywą zależności FEV₁ i FVC od czasu (pomiar 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h po podaniu dawki) na początku i końcu leczenia • odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej zgodnie z GINA 2006 • zmiana średniego wyników ku kwestionariusza kontroli astmy (ACQ) od wartości wyjściowej do końca leczenia • umiarkowane/ciężkie zaostrzenia astmy zgodnie z GINA 2006 • zdarzenia niepożądane i niepożądane działania leków • czynności życiowe (m.in. tętno, SBP, DBP) • parametry laboratoryjne
<p>CT-03 Źródło finansowania: Chiesi Farmaceutici SpA.</p>	<p>Badanie 3 fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepienie, potrójnie maskowane, kontrolowane badanie kliniczne Czas obserwacji: 8 tygodni[#] Hipoteza: non-inferiority BDP/FF NEXT DPI nie gorszy niż BDP/FF pMDI H: superiority BDP/FF NEXT DPI lepszy niż BDP DPI**</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat • rozpoznanie astmy zgodnie z wytycznymi GINA z 2009 r. ≥ 6 miesięcy przed wizytą przesiewową • udokumentowana pozytywna odpowiedź na test odwracalności obturacji (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) zdefiniowana jako zmiana FEV₁ $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml od wartości wyjściowej do 30 min po podaniu 400 μg sa butamolu pMDI (ATS/ERS 2005); test mógł być również przeprowadzony w czasie wizyty przesiewowej • FEV₁ > 80% wartości należytnej po okresie wymywania z leków rozszerzających oskrzela • wynik ACQ < 1,25 • chorzy leczeni dotychczas za pomocą kortykosteroidów wziewnych w średnich dawkach lub połączeniem kortykosteroidów 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia • zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do kolejnych 2-tyg. okresów leczenia • zmiana od wartości wyjściowych do kolejnych 2-tyg. okresów leczenia oraz przez cały okres leczenia: • średniej wartości PEF przed podaniem dawki wieczorem oraz dobowej zmienności PEF • średniego dobowego zużycia leków doraźnych • odsetka dni bez leczenia doraźnego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>wziewnych i LABA w niskich dawkach</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby niepalące lub byli palacze, którzy palili mniej niż 5 paczko-lat i rzucili palenie na co najmniej rok przed rozpoczęciem badania umiejętność prawidłowego użycia inhalatorów DPI, pMDI oraz elektronicznego pikfłometru co najmniej 7 dostępnych pomiarów PEF przed podaniem dawki rano w ciągu ostatnich 14 dni okresu wstępnego <p>Liczba pacjentów: N= 755** (ITT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy odsetka dni bez objawów astmy odsetka dni z astmą kontrolowaną zmiana średniego wyn ku kwestionariusza kontroli astmy ACQ od wartości wyjściowej do końca leczenia zmiana średnich wartości FEV1 i FVC przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowych do każdej wizyty kontrolnej zdarzenia niepożądane i niepożądane działania leków czynności życiowe (tętno, SBP, DBP) umiarkowane/ciężkie zaostżenia astmy

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach nr: 2.2.3. i 3.5 oraz aneksach nr: 5-13 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane badań CT-02 i CT-03.

Unikalne ID	ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
CT-03 FEV1	CT-03	DPI	MDI	FEV1	1	+	+	+	+	+	+	+
CT-03 PEF	CT-03	DPI	MDI	PEF	1	+	+	+	+	+	+	+
CT-03 FVC	CT-03	DPI	MDI	FVC	1	+	+	+	+	+	+	+
CT-02 FEV1	CT-02	DPI	HFA	FEV1	1	+	+	+	+	+	+	+
CT-02 PEF	CT-02	DPI	HFA	PEF	1	+	+	+	+	+	+	+
CT-02 FVC	CT-02	DPI	HFA	FVC	1	+	+	+	+	+	+	+

+ Niskie ryzyko
? Pewne obawy
- Wysokie ryzyko

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane procentowo, badania CT-02 i CT-03.

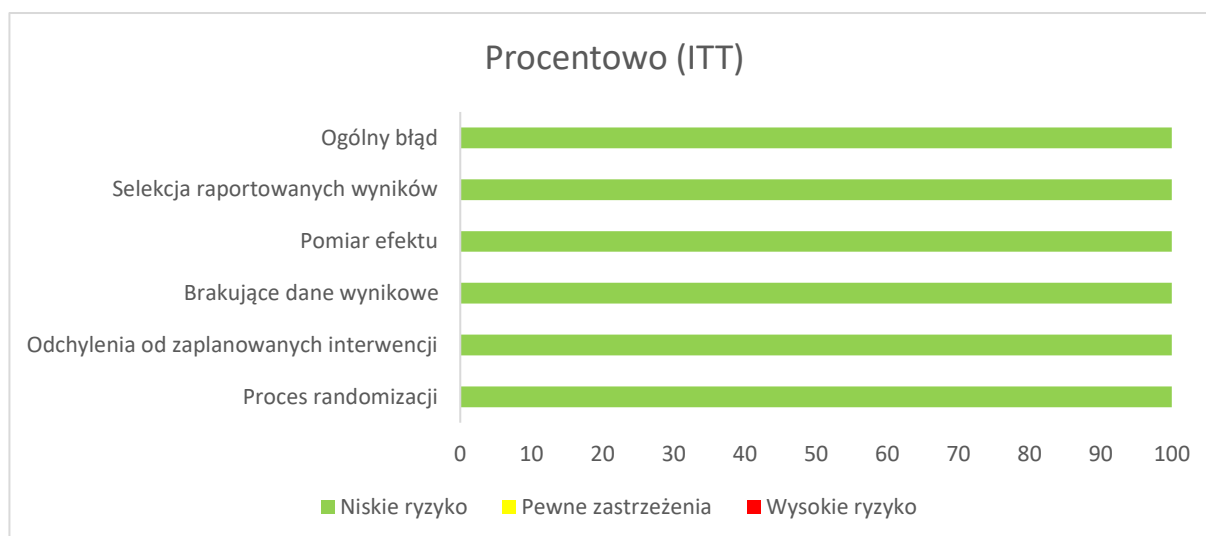


Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane, badania CT-02 i CT-03

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
CT-02	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	wysoka
CT-03	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	wysoka

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 5\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 5\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

W ocenie Analityków Agencji przedstawione oceny ryzyka błędu systematycznego w analizie wnioskodawcy są właściwe.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca wskazał na następujące ograniczenia analizy klinicznej:

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy w astmie oskrzelowej:

- brak publikacji wyników badań, przy dostępności pełnych raportów
- przyjęto założenie o co najmniej identycznym kierunku efektu terapeutycznego leków, który jest niezależny od charakterystyki chorych (badania CT-02,CT-03).
- przedstawione wyniki badań RCT pochodzą w większości z badań nieopublikowanych, z tego względu siła dowodów oceniona została na umiarkowaną.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy w POChP:

- we włączonych do analizy 4 badaniach obserwacyjnych, nie było grupy kontrolnej
- badanie Sergio 2011 znaleziono wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego, a dostępne dane były mocno ograniczone,
- Brak miar efektywności w terapii POChP w badaniu Singh 2011 z uwagi na fakt, że głównym celem oceny było bezpieczeństwo kardiologiczne.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (astma oskrzelowa):

- nie zidentyfikowano opublikowanych badań RCT oraz opracowań wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego
- nie zidentyfikowano badań opracowań wtórnych dotyczących zastosowania skojarzenia beklometazonu i formoterolu w postaci proszku do inhalacji w leczeniu pacjentów z astmą oskrzelową.
- w ocenie bezpieczeństwa domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (POChP):

- nie zidentyfikowano badań z zakresu efektywności praktycznej
- w przebiegu przeszukiwania baz danych zidentyfikowano wyłącznie jedno randomizowane badanie kliniczne, w związku z tym nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz,
- z uwagi na heterogeniczność obserwacyjnych badań jednoramiennych nie można było zestawiać ze sobą danych z tych badań,
- nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących analizowanej interwencji stosowanej wśród chorych z POChP,

- nie zostały odnalezione badania z zakresu efektywności praktycznej terapii przez co niemożliwe było zestawienie wyników z badań prowadzonych w kontrolowanych warunkach badania klinicznego z danymi realnymi.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W badaniu CT-02 ,CT 03, Bakakos 2022 oceniono następujące punkty końcowe (astma oskrzelowa):

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia;
- zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia;
- poczucie satysfakcji (FSI);
- stosowanie się do zaleceń lekarza.

Drugorzędowy punkt końcowy:

- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1);
- średnia wartość FEV1 przed podaniem dawki rano:
 - pole powierzchni pod krzywą zależności FEV1 od czasu;
- szczytowy przepływ wydechowy (PEF):
 - średnia wartość PEF przed podaniem dawki rano;
 - średnia wartość PEF przed podaniem dawki wieczorem;
- Dobowa zmienność PEF
- Natężona pojemność życiowa (FVC):
 - Średnia wartość FVC przed podaniem dawki rano;
- pole powierzchni pod krzywą zależności FVC od czasu;
- przepływ w środku natężonego wydechu (FEF25-75%):
 - Średnia wartość FEF25-75% przed podaniem dawki rano;
- kontrola astmy:
 - Średnia ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia;
 - Średnia ocena objawów astmy występujących w nocy;
- odsetek dni bez objawów astmy;
- odsetek dni z astmą kontrolowaną;
- odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej;
- średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ACQ);
- średnie dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol);
- odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol);

- zaostrzenia astmy;
- odsetek eozynofiliów w plwocinie indukowanej;
- kontrola astmy;
- jakość życia wg kwestionariusza AQLQ;
- FEX1%;
- ograniczenie stosowania leków ratunkowych.

W badaniu Singh 2017, Virchow 2018, Chetta 2021, Pisi 2021 oceniono następujące punkty końcowe (POChP):

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- średnia częstość akcji serca po 4h (HR0-4h);
- śródplucne odkładanie się BDP/FF (% wyemitowanej dawki);
- ocena profilu wdechowego;
- przepływ i czas do wystrzelenia BAM;
- możliwość aktywacji BAM;
- FEV1;
- FVC;
- PIF;
- poprawa jakości życia codziennego (mierzona metodą CAT) i zmniejszenie duszności (mMRC) po 12 tygodniach leczenia.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- średni HR po 12h (HR0-12h), Szczytowy HR (oceniane podczas pierwszych 4 godzin po podaniu) i indywidualny punkt czasowy;
- odstęp QTcF, indywidualny punkt czasowy i częstość występowania podwyższonych wartości oraz klinicznie istotnych zmian w stosunku do wartości wyjściowych;
- SBP i DBP po 12h (AUC0-12h);
- potas i glukoza (AUC0-4h);
- osadzanie poza klatką piersiową;
- ilość wydychanego BDP/FF;
- stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P) jako wskaźnik regionalnego osadzania w płucach;
- wariancja liczby pikseli (VAR) jako wskaźnik jednorodności osadzania się w płucach;
- odkładanie się leku w stosunku do dawki nominalnej;
- stosunek osadzania centralnego do całkowitego (C/T);
- stosunek osadzania pośredniego do całkowitego (I/T);
- stosunek osadzania obwodowego do całkowitego (P/T);
- przyspieszenie początkowe (szybkość zmiany przepływu na początku wdechu);
- całkowita objętość wdechowa i czas inhalacji;
- FEV1 i FEV1 % przewidywanej wartości normalnej;
- FEV i FEV % przewidywanej wartości normalnej;
- FVC i FVC % przewidywanej wartości normalnej;
- FEV1/FVC;

- PEF i PEF % przewidywanej wartości normalnej;
- PIF i czas do PIF;
- Poprawa parametrów czynności płuc związanych z dysfunkcją małych dróg oddechowych w 12 tygodniu.

Astma oskrzelowa

Poniżej przedstawione są wyniki dot. oceny skuteczności pierwszorzędowych punktów końcowych w astmie oskrzelowej.

Tabela 18. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV₁ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia. Badania CT-02, CT-03 dotyczące astmy oskrzelowej.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA ³		REVMAN ⁴	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	170	0,25 (0,03)	-0,11 [-0,20; 0,02]; <0,05	0,29 (0,41)	-0,10 [-0,20; -0,002]; 0,045
	MDI	166	0,36 (0,03)		0,39 (0,50)	
CT-03	DPI	249	-0,02 (0,02)	0,00 [-0,04; 0,05]; >0,05	-0,03 (0,25)	0,00 [-0,04; 0,04]; 1,00
	MDI	249	-0,03 (0,02)		-0,03 (0,24)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-0,04 [-0,14; 0,06]; 0,41
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	175	0,33 (0,03)	-0,08 [-0,17; 0,01]; >0,05	0,38 (0,42)	-0,07 [-0,16; 0,02]; 0,14
	MDI	170	0,41 (0,03)		0,45 (0,46)	

W badaniu CT-02 dla populacji pacjentów z astmą oskrzelową wykazano IS różnice(wzrost średniej wartości FEV₁ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia w grupie BDP/FF pMDI w porównaniu do grupy BDP/FFF NEXT DPI dla dawki 200/12 µg/d) dla punktu końcowego: zmiana średniej wartości FEV₁ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia.

W badaniu CT-03 dla tej samej populacji nie wykazano IS różnic dla punktu końcowego :zmiana średniej wartości FEV₁ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia w grupie BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d.

Tabela 19. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. Badania CT-02, CT-03 dotyczące astmy oskrzelowej.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	111	9,37 (4,12)	1,01 [-10,57; 12,58]; 0,86	10,47 (47,38)	0,60 [-11,03; 12,23]; 0,92
	MDI	98	8,36 (4,37)		9,87 (38,34)	
CT-03	DPI	251	2,00 (1,94)	-1,84 [-6,73; 3,05]; >0,05	-0,53 (27,70)	-2,10 [-6,86; 2,66]; 0,39
	MDI	251	3,84 (1,96)		1,57 (26,73)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-1,71 [-6,12; 2,69]; 0,45
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	105	25,19 (4,23)	-2,59 [-14,03; 8,84]; 0,66	25,68 (42,92)	-2,09 [-14,88; 10,70]; 0,75
	MDI	107	27,79 (4,14)		27,77 (44,90)	

W badaniu CT-02 dla populacji pacjentów z astmą oskrzelową nie wykazano IS różnic wartości były porównywalne dla punktu końcowego :zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości

³ ANCOVA- analiza kowariancji

⁴ REVMAN program do przeprowadzenia metaanaliz w programie

wyjściowej przez cały okres leczenia w grupach: BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d i BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d.

W badaniu CT-03 dla tej samej populacji nie wykazano IS różnic dla punktu końcowego: zmiana średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia w grupie BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d.

Poniżej przedstawione są wyniki dt. oceny skuteczności drugorzędowych punktów końcowych w astmie oskrzelowej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. Badania CT-02, CT-03 dotyczące astmy oskrzelowej.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	170	0,25 (0,03)	-0,08 [-0,16; -0,001]; 0,047	0,29 (0,36)	-0,08 [-0,17; 0,01]; 0,07
	MDI	166	0,33 (0,03)		0,37 (0,45)	
CT-03*	DPI	251	-0,02 (0,02)	0,00 [-0,03; 0,04]; 0,94	bd	na
	MDI	251	-0,02 (0,02)		bd	
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	175	0,32 (0,03)	-0,07 [-0,15; 0,01]; 0,09	0,37 (0,39)	-0,06 [-0,14; 0,02]; 0,15
	MDI	170	0,39 (0,03)		0,43 (0,38)	

W badaniu CT-02 dla populacji pacjentów z astmą oskrzelową wykazano IS różnice dla punktu końcowego: zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia w grupie BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d. W badaniu CT-02 dla tej samej populacji dla dawki 400/24 µg/d nie wykazano IS różnic dla powyżej analizowanych punktów końcowych.

W badaniu CT-03 dla tej samej populacji nie wykazano IS różnic dla dawki 200/12 µg/d dla punktu końcowego: zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia.

Tabela 21 Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej do końca leczenia. Badania CT-02, CT-03 dotyczące astmy oskrzelowej.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	154	-1,31 (0,16)	-0,10 [-0,54; 0,34]; 0,67	-1,31 (2,24)	-0,03 [-0,53; 0,47]; 0,91
	MDI	148	-1,21 (0,16)		-1,28 (2,15)	
CT-03	DPI	249	-0,21 (0,05)	0,07 [-0,07; 0,21]; 0,35	-0,21 (0,96)	0,03 [-0,12; 0,18]; 0,69
	MDI	248	-0,27 (0,05)		-0,24 (0,68)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						0,03 [-0,12; 0,17]; 0,72
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	149	-1,62 (0,16)	-0,23 [-0,67; 0,22]; 0,31	-1,68 (2,18)	-0,20 [-0,74; 0,34]; 0,47
	MDI	147	-1,39 (0,16)		-1,48 (2,53)	

W badaniach CT-02, CT-03 dla populacji pacjentów z astmą oskrzelową nie wykazano IS różnic dla punktów końcowych: zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej do końca leczenia w grupach: BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d i BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d.

Tabela 22 Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. Badania CT-02, CT-03 dotyczące astmy oskrzelowej.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	167	-1,05 (0,13)	-0,05 [-0,39; 0,29]; 0,77	-1,11 (1,81)	-0,01 [-0,40; 0,38]; 0,96
	MDI	161	-1,00 (0,13)		-1,10 (1,78)	
CT-03	DPI	251	-0,17 (0,04)	0,02 [-0,09; 0,13]; 0,69	-0,16 (0,71)	-0,01 [-0,12; 0,10]; 0,86
	MDI	251	-0,19 (0,04)		-0,15 (0,54)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						-0,01 [-0,12; 0,10]; 0,85
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	162	-1,32 (0,13)	-0,14 [-0,49; 0,20]; 0,41	-1,36 (1,89)	-0,08 [-0,52; 0,36]; 0,72
	MDI	162	-1,17 (0,13)		-1,28 (2,11)	

W badaniach CT-02, CT-03 dla populacji pacjentów z astmą oskrzelową nie wykazano IS różnic dla punktów końcowych: zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia w grupach :BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/ i BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d.

Tabela 23. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia. Badania CT-02, CT-03 dotyczące astmy oskrzelowej.

Badanie	Grupa	Liczebność populacji, N	ANCOVA		REVMAN	
			średnia (SE)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p	średnia (SD)	DPI vs MDI, WMD [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	169	-0,94 (0,12)	-0,01 [-0,34 ; 0,33]; 0,96	-0,96 (1,81)	0,08 [-0,31; 0,47]; 0,69
	MDI	165	-0,94 (0,12)		-1,04 (1,87)	
CT-03	DPI	251	-0,13 (0,04)	0,02 [-0,08; 0,12]; 0,67	-0,11 (0,66)	0,00 [-0,10; 0,10]; 1,00
	MDI	251	-0,15 (0,04)		-0,11 (0,47)	
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):						0,00 [-0,09; 0,10]; 0,92
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	168	-1,29 (0,12)	-0,28 [-0,61; 0,05]; 0,10	-1,38 (1,80)	-0,26 [-0,66; 0,14]; 0,20
	MDI	170	-1,01 (0,12)		-1,12 (1,94)	

W badaniach CT-02, CT-03 dla populacji pacjentów z astmą oskrzelową nie wykazano IS różnic dla punktów końcowych: zmiana średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia w grupach BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/ i BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d.

Tabela 24. Ocena skuteczności BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaostrzenia astmy łącznie. Badania CT-02, CT-03 dotyczące astmy oskrzelowej.

Badanie	Grupa	Populacja, N	n (%)	RR [95% CI]; p	RD [95% CI]; p	NNT [95% CI]; p
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d						
CT-02	DPI	173	0 (0,0)	0,11 [0,01; 2,05]; 0,14	-0,02 [-0,05; 0,002]; 0,10	na
	MDI	173	4 (2,3)			
CT-03	DPI	251	9 (3,6)	2,25 [0,70; 7,21]; 0,17	0,02 [-0,01; 0,05]; 0,16	na
	MDI	251	4 (1,6)			
Wynik metaanalizy (w modelu efektów losowych):				0,67 [0,03; 13,40]; 0,79	-0,002[-0,05; 0,04]; 0,93	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d						
CT-02	DPI	176	5 (2,8)	2,44 [0,48; 12,42];	0,02 [-0,01; 0,05];	na

	MDI	172	2 (1,2)	0,28	0,26	
--	-----	-----	---------	------	------	--

W badaniach CT-02, CT-03 dla populacji pacjentów z astmą oskrzelową nie wykazano IS różnic dla punktów końcowych: zaostrzenia astmy łącznie w grupach BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg i BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d.

POChP

Poniżej przedstawione są wyniki dotyczące oceny skuteczności pierwszorzędowych punktów końcowych w POChP:

Tabela 25. Średnie tętno (HR) po 4h od podania leku dla populacji POChP i astmy oskrzelowej (Fostex Nexthaler)-Singh 2017

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia [bpm]	95% CI	N	Średnia [bpm]	95% CI	Średnia (95% CI)	Wartość p
BDP/FF DPI 200/12 µg vs BDP/FF pMDI 200/12 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	44	69,3	68,5; 70,1	44	69,5	68,7; 70,3	-0,2 (-1,3; 0,9)	b.d.
BDP/FF DPI 800/48 µg vs BDP/FF pMDI 800/48 µg								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	45	75,5	74,7; 76,3	45	74,9	74,1; 75,7	0,6 (-0,5; 1,7)	b.d.
BDP/FF DPI 200/12 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	44	69,3	68,5; 70,1	45	67,8	67,0; 68,6	1,5 (0,3; 2,6)	0,0114
BDP/FF pMDI 200/12 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	44	69,5	68,7; 70,3	45	67,8	67,0; 68,6	1,7 (0,6; 2,8)	0,0038
BDP/FF DPI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	45	75,5	74,7; 76,3	45	67,8	67,0; 68,6	7,6 (6,5; 8,8)	<0,0001
BDP/FF pMDI 800/48 µg vs placebo								
Pacjenci z umiarkowaną /ciężką POChP	45	74,9	74,1; 75,7	45	67,8	67,0; 68,6	7,0 (5,9; 8,2)	<0,0001

95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; HR – tętno (ang. *heart rate*); BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); pMDI - ciśnieniowy inhalator z dozownikiem (ang. *pressurised metered-dose inhaler*); N – liczba (ang. *number*).

W badaniu Singh 2017 w populacji pacjentów z POChP wykazano IS różnice u leczonych lekiem a placebo dla obu preparatów w dawce 200/12 µg (odpowiednio 1,5 i 1,7 bpm dla DPI i pMDI) a także w dawce 800/48 µg dla punktów końcowych: średnie HR po 4h od podania leku.

Tabela 26. Śródplucne odkładanie się BDP/FF dla populacji POChP i astmy oskrzelowej (Fostex Nexthaler)-Singh 2017

Badanie	Interwencja		
	N	Średnia [%]	95% CI
Populacja zdrowa	10	55,2±3,7	50,5; 62
Pacjenci z astmą	9	56,2±5,8	45,3; 63,6
Pacjenci z POChP	9	54,9±4,9	48,5; 64,2

95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); N – liczba pacjentów.

W badaniu Singh 2017 w populacji pacjentów z POChP i pacjentów z astmą oskrzelową dla punktu końcowego jakim jest śródplucne odkładanie się BDP/FF, jest ono porównywalne dla osób zdrowych jak i chorych.

Poniżej przedstawione są wyniki dotyczące oceny skuteczności drugorzędowych punktów końcowych w POChP.

Tabela 27. Stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P) dla populacji POChP i astmy oskrzelowej (Fostex Nexthaler)-Singh 2017.

BDP/FF DPI 400/24 µg	Interwencja			
	N	Średnia [%]	SD	95% CI
Populacja zdrowa	10	1,23	0,19	0,95; 1,54
Pacjenci z astmą	9	2,02	0,59**	1,41; 3,27
Pacjenci z POChP	9	1,57	0,29	1,29; 2,03

**p = 0,0002 vs osoby zdrowe

95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; BDF/FF - beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu (ang. *beclometasone dipropionate/formoterol fumarate*); DPI - inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); N – liczba pacjentów

W badaniu Singh 2017 w populacji pacjentów z POChP i pacjentów z astmą oskrzelową wykazano IS różnicę dla punktu końcowego :stosunek osadzania centralnego do obwodowego (C/P) który był wyższy u astmatyków w porównaniu z osobami zdrowymi, a u osób z POChP różnica była mniej widoczna.

Badania jednoramienne - POChP

Chetta 2011

W ramach publikacji Chetta 2011 opisano dwa badania. Oba były otwarte, jednoramienne i jednowizytowe. Do jednego badania włączono pacjentów z astmą w wieku ≥ 18 lat, natomiast do drugiego zostali zrekrutowani pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w wieku ≥ 40 lat. Poniżej uwzględniono wyłącznie dane dla badania dotyczącego POChP.

Wszyscy pacjenci wykonali dwukrotny wdech poprzez placebo NEXThaler. Profil inhalacji przez urządzenie oceniano dla każdej inhalacji za pomocą monitorowania akustycznego, z oceną przepływu w czasie i czasu do aktywacji BAM, szczytowego przepływu wdechowego (PIF) i całkowitego czasu inhalacji.

Do badania włączono łącznie 72 pacjentów: 21 z FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela $\geq 80\%$ wartości referencyjnej (stopień 1 GOLD); 20 z FEV1 50–80% (stopień 2); 21 z FEV1 30–50% (stopień 3); i 10 z FEV1 $< 30\%$ oczekiwanej wartości (stopień 4). Z analiz wykluczono trzech pacjentów (dwóch nie miało dostępnych profili inhalacyjnych [jeden z nasileniem choroby w stopniu 1 wg GOLD, i jeden w stopniu 3], a jeden z powodu nieprawidłowej diagnozy POChP [stopień 1]). Dla pozostałych 69 pacjentów średni wiek \pm SD wyniósł $67,9 \pm 8,3$ lat (zakres 44–80 lat), 58 (84,1%) było mężczyznami, 21 (30,4%) było aktualnymi palaczami, FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wynosiła $48,7 \pm 20,0\%$ przewidywanej (zakres 17–92%), ze stosunkiem FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela do natężonej pojemności życiowej (FVC) $0,52 \pm 0,11$ (0,22–0,69).

Wszyscy pacjenci, niezależnie od ograniczenia przepływu powietrza, byli w stanie aktywować BAM, o czym świadczyło włączenie licznika wdechów po zamknięciu urządzenia. Wdechowy przepływ powietrza przez urządzenie był zgodny ze stopniem ograniczenia przepływu powietrza i był nieco wyższy u pacjentów ze stopniem 1 i 2 GOLD niż ze stopniem 3 i 4. Co ważne jednak, wszyscy pacjenci mieli PIF powyżej wartości aktywacji BAM na obu inhalacjach, co wskazuje, że byli w stanie efektywnie korzystać z urządzenia, niezależnie od ograniczenia przepływu powietrza.

Nachylenie krzywych na początku wdechu (wskazujące na przyspieszenie przepływu) było strome i spójne we wszystkich klasach GOLD. Co więcej, zarówno przepływ w czasie, jak i czas do aktywacji BAM były spójne we wszystkich klasach GOLD i podobne dla pierwszej i drugiej inhalacji, co wskazuje na wysoce stałą i powtarzalną wydajność urządzenia, niezależnie od nasilenia ograniczenia przepływu powietrza. W kwestionariuszu użyteczności we wszystkich przypadkach pojawia się wskazanie, iż licznik inhalacyjny był wyraźny, słychać było kliknięcie przy otwieraniu inhalatora i po inhalacji leku, a 5 minut było wystarczającym czasem na przeszkolenie pacjentów z obsługi urządzenia.

Badanie wykazało, że pacjenci z różnym nasileniem POChP byli w stanie wyzwolić BAM i w konsekwencji aktywować licznik inhalacji, otrzymując w ten sposób informację zwrotną na temat inhalacji.

Pisi 2021

Do badania włączono pacjentów z POChP z ciężką niedrożnością dróg oddechowych i co najmniej jednym umiarkowanym zaostreniem w poprzednim roku, po rozpoczęciu leczenia BDP/FF NEXThaler nie dłużej niż przez 1 tydzień. Pacjenci odbyli trzy wizyty: na początku leczenia (V1), 6 tygodni (V2) i 12 tygodni później (V3). Na każdej wizycie oceniano spadek oporności z 5 do 20 Hz (R5–R20) oraz stosunek objętości zalegającej do całkowitej pojemności płuc (RV/TLC) za pomocą oscylometrii impulsowej, spirometrii i pletyzmografii. Przeprowadzono również test oceny POChP (CAT) i zmodyfikowaną ocenę wg zaleceń rada ds. badań medycznych (mMRC) aby ocenić wpływ choroby na jakość życia.

Do badania włączono 43 pacjentów ze stabilną POChP (74% mężczyzn, średnia wieku 69 lat). W czasie V1 średnie wartości FEV1, FEV1/FVC, RV/TLC i R5–R20 wynosiły odpowiednio $43\% \pm 8$, $49\% \pm 9$, $59\% \pm 7$ i $0,22$

$\pm 0,08$ kPa x s x 1-1. U wszystkich pacjentów wartość R5–R20 była wyższa niż 0,07 kPa x s x 1-1, co uważa się za wartość odcięcia określającą obecność małej dysfunkcji dróg oddechowych. Mediany CAT i mMRC (25.–75. percentyl) wynosiły odpowiednio 13 (11–17) i 1 (1–2).

Badanie ukończyło 38 pacjentów, a przestrzeganie przez nich zaleceń dotyczących zastosowania bardzo drobnego preparatu BDP/FF NEXThaler 100/6 μ g było doskonałe zarówno w V2, jak i V3. Mediana (25.–75. percentyl) wartości punktacji MARS-5 i procent rzeczywistych dawek wziewnych w porównaniu z planowanymi dawkami preparatu BDP/FF ekstra drobnego NEXThaler 100/6 μ g wynosiły odpowiednio 25 (22–25) i 98% (74–100) w V2 oraz 24 (23–25) i 95% (83–99) w V3. Mediana liczby zaostrzeń choroby wynosiła 1,00 (1–2) w roku poprzedzającym włączenie do badania (zakres 1–4).

Żaden z pacjentów włączonych do badania nie był leczony farmakologicznie przed włączeniem. W większości przypadków pacjenci rozpoczynali leczenie NEXThaler podczas V1 (wizyta przesiewowa/rejestracyjna). Niektórzy pacjenci musieli nauczyć się prawidłowo korzystać z urządzenia i rozpocząć leczenie kilka dni później (ale nadal w ciągu tygodnia od V1). We wszystkich przypadkach pierwszą wizytę kontrolną (V2) przeprowadzono 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia NEXThaler. Pięciu badanych nie ukończyło badania z następujących powodów: (1) terapia została zmieniona w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia; (2) hospitalizacja z powodu dekomensacji serca; (3, 4) skutki uboczne związane z leczeniem (kandydoza jamy ustnej i gardła, dreszcze, ból gardła, ból głowy, osłabienie, zawroty głowy, lęk, zaburzenia snu, zaburzenia żołądkowo-jelitowe) oraz (5) hospitalizacja z powodu pogorszenia funkcji oskrzeli.

Wartości kliniczne (CAT i mMRC) i czynnościowe (FEV1, RV/TLC, R5-R20, X5 i AX5) uległy znacznej poprawie w V2 i V3 w porównaniu z odpowiednimi wartościami w V1. Gdy wynik CAT podczas V3 porównano z tym uzyskanym w V1, stwierdzono średni spadek o 8 punktów. Redukcja była większa niż 2 punkty u wszystkich pacjentów, co oznacza, że u wszystkich pacjentów uzyskano minimalną klinicznie istotną różnicę. Ponadto, w V3 32 z 38 pacjentów (84%) miało wynik CAT poniżej 10, co świadczy o małym wpływie POChP na życie chorego. Wartości zmian procentowych pomiędzy V3 i V1 pod względem takich punktów końcowych jak CAT, R5–R20 i RV/TLC wynosiły odpowiednio 60% \pm 28, 27% \pm 34, 9% \pm 9. Wartości zmiany procentowej CAT były istotnie skorelowane z odpowiednimi wartościami R5–R20 ($r = -0,329$, $p = 0,045$; $r^2 = 0,108$) i RV/TLC ($r = 0,354$, $p = 0,029$; $r^2 = 0,125$). Wartości zmiany procentowej R5–R20 były również skorelowane z odpowiednimi wartościami RV/TLC ($r = 0,388$, $p = 0,016$; $r^2 = 0,150$).

Wyniki wskazują na związek między wpływem leczenia skojarzonego bardzo drobnym BDP/FF DPI na ten obszar płuc a poprawą objawów u pacjenta. Statystycznie istotną poprawę SAD, ocenianą na podstawie zmian R5-R20, wykazano po pierwszych 6 tygodniach leczenia i utrzymywała się po 12 tygodniach. Przełożyło się to na znaczne zmniejszenie hiperwentylacji. Poprawa w punktacji CAT, która przekracza minimalną klinicznie istotną różnicę w porównaniu z wartością wyjściową, była statystycznie skorelowana z poprawą parametrów dot. choroby małych dróg oddechowych (ang. small airways disease, SAD), tj. R5-R20 i RV/TLC.

Sergio 2011

Badanie Sergio 2011 zidentyfikowano wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego, z tego względu dostępne dane są ograniczone i niepełne.

Celem badania było sprawdzenie, czy na szczytowy przepływ wdechowy (PIF, ang. peak inspiratory flow) wymagany do podania leku nie ma wpływu wiek i choroba pacjenta, a interwencję stanowił nowy inhalator, NEXT DPI, będący kieszonkowym wielodawkowym zbiornikiem z mechanizmem aktywowanym oddechem (BAM, ang. breath activated mechanism) o średniej wielkości, przeznaczonym do podawania leków.

Do wieloośrodkowego, otwartego badania placebo badania włączono dzieci ($n=27$; wiek 5-11), młodzież ($n=20$; wiek 12-17) i dorosłych ($n=21$; wiek ≥ 18) z astmą i pacjentów z POChP ($n=21$; wiek ≥ 40). Po podstawowych ocenach czynności płuc (FEV1, FVC, PIF testowane spirometrem i urządzeniem In-Check Dial™) pacjenci wykonywali wdechy przez NEXT DPI, aby przetestować aktywację BAM, sprawdzaną na podstawie dawek resztkowych w liczniku dawek. Zarejestrowano również wyniki uzyskane w kwestionariuszu oceny użyteczności, zdarzenia niepożądane (AE) i parametry życiowe.

U wszystkich pacjentów spirometria wykazała od umiarkowanej do ciężkiej niedrożności dróg oddechowych. Wszyscy pacjenci, niezależnie od wieku i choroby, byli w stanie aktywować BAM. Średnia wartość PIF (pacjenci z astmą: $104,4 \pm 20,6$ l/min, zakres 40-120; pacjenci z POChP: $97,9 \pm 18,8$ l/min, zakres 51-120) zmierzona za pomocą In-Check była wyższa niż próg ustawiony dla aktywacji BAM, na którą nie ma wpływu wiek i nasilenie choroby. Żaden pacjent nie miał problemu z prawidłowym używaniem NEXT DPI. W sumie 7 zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 5 pacjentów, żadne ze zdarzeń nie było związane ze stosowaniem NEXT DPI, jak również żadne nie było o ciężkim nasileniu. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych.

Virchow 2018

Osoby zdrowe (n = 10), chorzy na astmę (n = 9; $30\% \leq FEV1 < 80\%$) i chorzy na POChP (n = 9; $FEV1/FVC \leq 70\%$, $30\% \leq FEV1 < 50\%$) - ukończyli, badanie dotyczące pojedynczego podania (inhalacja czterech dawek) w grupach równoległych. Po inhalacji kombinacji BDP/FF znakowanej radioizotopem ^{99m}Tc (BDP znakowany radioaktywnie + nieznakowany FF), osadzanie leku oceniano stosując technikę gamma-scyntygrafii. Oceniono czynność płuc pacjentów.

Dane dotyczące osadzania

Osadzanie się leku, wyrażone jako procent wyemitowanej dawki BDP ($71,7 \pm 2,5 \mu g$, obliczono podczas walidacji procesu radioznakowania,), było porównywalne u osób zdrowych oraz chorych.

Odkładanie śródplucne (DL,E) (średnia \pm odchylenie standardowe) stanowiło $55,2\% \pm 3,7\%$, $56,2\% \pm 5,8\%$ i $54,9\% \pm 4,9\%$ wyemitowanej dawki odpowiednio u osób zdrowych, chorych na astmę i chorych na POChP. Odkładanie pozakłatkowe (DE,E) (średnia \pm odchylenie standardowe) wyniosło odpowiednio $43,1\% \pm 4,2\%$, $41,8\% \pm 5,6\%$ i $41,8\% \pm 4,8\%$ u osób zdrowych, chorych na astmę i chorych na POChP.

Bezwzględne różnice w odkładaniu śródplucnym i pozapiersiowym między osobami zdrowymi, chorymi na astmę i chorymi na POChP były nieistotne, a analiza wariancji (ANOVA) nie wykazała różnic. Ilość wydychanego leku nie różniła się istotnie między grupami, stanowiąc wyemitowaną frakcję wydychaną (MX,E) (średnia \pm odchylenie standardowe) $1,6\% \pm 0,8\%$, $1,9\% \pm 1,6\%$ i $3,3\% \pm 1,6\%$ odpowiednio u osób zdrowych, chorych na astmę i chorych na POChP.

Odkładanie leku w płucach wyrażone w stosunku do dawki nominalnej wynosiło $39,6\% \pm 2,6\%$ u osób zdrowych, $40,3\% \pm 4,1\%$ u chorych na astmę i $39,4\% \pm 3,5\%$ u chorych na POChP, natomiast odkładanie pozakłatkowe wyniosło $30,9\% \pm 3,0\%$, $30,0\% \pm 4,0\%$ i $30,0\% \pm 3,4\%$ odpowiednio u osób zdrowych, chorych na astmę i chorych na POChP. Wydychana ilość wyrażona w stosunku do dawki nominalnej wahała się w przybliżeniu między $1,2\%$ a $2,4\%$ dla trzech grup.

Wzór dystrybucji w płucu, oceniany przez pomiar stosunku osadzania centralnego do obwodowego (C/P), potwierdził dystrybucję leku w całym drzewie oskrzelowym we wszystkich trzech grupach badanych. Jednak średni stosunek C/P był istotnie ($p = 0,0002$) wyższy u astmatyków ($2,02 \pm 0,59$) w porównaniu z osobami zdrowymi ($1,23 \pm 0,19$), podczas gdy różnica była mniej widoczna u chorych na POChP ($1,59 \pm 0,29$, $p = 0,0661$).

Wariancja liczby pikseli (VAR) wykazała istotnie bardziej heterogeniczną depozycję w płucach chorych na astmę ($0,3 \times 10^{-3} \pm 0,22 \times 10^{-3}$) w porównaniu z osobami zdrowymi ($0,1 \times 10^{-3} \pm 0,0$) ($p = 0,0029$) (Tab. 72) i wykazała istotną korelację z wyjściową FEV1 (współczynnik korelacji Spearmana $0,70$, $p = 0,0343$). VAR u chorych na POChP ($0,18 \times 10^{-3} \pm 0,07 \times 10^{-3}$) nie różniła się istotnie od tej u osób zdrowych.

Pacjenci z POChP wykazywali mniej gorących punktów niż pacjenci z astmą; jednakże na zdjęciach z kamery gamma były widoczne niewentylowane obszary płuc, w których odkładało się mniej leku lub nie odkładał się wcale. „Gorące plamy” były również widoczne w części ustnej gardła, związane z ilością leku odłożonego w jamie ustnej.

Wyjściowa czynność płuc zdrowych osób oraz pacjentów z astmą i POChP była znacząco różna, przy czym średnia przed podaniem dawki (\pm odchylenie standardowe) FEV1 wyniosła odpowiednio $4,01 \pm 0,88$ l, $2,08 \pm 0,44$ l i $1,12 \pm 0,34$ l (co odpowiada $101\% \pm 9\%$, $73\% \pm 8\%$ i $37\% \pm 8\%$ wartości przewidywanej), por. wyjściowe dane demograficzne.

Dla odmiany, średnie wartości PIF, mierzone za pomocą urządzenia In-Check podczas szkolenia pacjentów w dniu podania, były porównywalne między grupami ($76,4$, $67,3$ i $69,9$ l/min u osób zdrowych, chorych na astmę i chorych na POChP - por. wyjściowe dane demograficzne – Aneks 6), co sugeruje brak związku między FEV1 i PIF i potwierdza zdolność pacjentów z istotnie upośledzoną czynnością płuc do generowania wystarczających przepływów wdechowych przez DPI o średnim oporze.

Konsekwentnie, wyniki analizy statystycznej wskazują, że korelacja między wyjściowymi parametrami czynności płuc a parametrami opisującymi odkładanie w płucach była ogólnie umiarkowana lub słaba, z wyjątkiem VAR dla pacjentów z astmą, jak opisano powyżej.

Funkcja płuc

Podawanie skojarzenia BDP/FF znakowanego ^{99m}Tc przy użyciu produktu NEXThaler powodowało wzrost FEV1 w czasie, osiągając maksymalną poprawę na ogół w ciągu 1–4 godzin po podaniu, zmniejszając się w ciągu następnym 12–24 godzin.

Maksymalny wzrost FEV1 w stosunku do dawki przed podaniem wyniósł około 450 ml, 1 godzinę po podaniu u pacjentów z astmą, podczas gdy mniejszy wzrost (280 ml, 2 godziny po podaniu) zaobserwowano u pacjentów z POChP.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach włączonych do analizy uwzględniono następujące punkty końcowe w astmie oskrzelowej:

- TEAEs łącznie;
- ciężkie TEAEs;
- poważne TEAEs;
- TEAEs powodujące przerwanie leczenia;
- zaburzenia układu oddechowego; klatki piersiowej i śródpiersia;
- zaburzenia układu nerwowego;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania;
- zaburzenia układu krążenia;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe; metabolizmu i odżywiania;
- infekcje.

Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników, cz. 1. Badania CT-02, CT-03 dotyczące astmy oskrzelowej.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	TEAEs łącznie, n (%)	Ciężkie TEAEs, n (%)	Poważne TEAEs, n (%)	TEAEs pow. przerw. Leczenia, n (%)	Astma, n (%)	Dysfonia, n (%)	Podrażnienie gardła, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zawroty głowy poch. ośrodkowego, n (%)	Drżenie, n (%)	Hipertermia, n (%)	Ból klatki piersiowej, n (%)
CT02													
DPI 200/12	172	62(36,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	4 (2,3)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,2)
MDI 200/12	173	66(38,2)	1 (0,6)	1 (0,6)	5 (2,9)	2 (1,2)	1 (0,6)	1 (0,6)	4 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
DPI 400/24	177	56(31,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,7)	6 (3,4)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)	7 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
MDI 400/24	173	62(35,8)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (1,7)	3 (1,7)	1 (0,6)	4 (2,3)	2 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)
CT03													
DPI 200/12	251	23 (9,2)	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (0,4)	9 (3,6)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	bd	bd	0 (0,0)
MDI 200/12	251	31(12,4)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	4 (1,6)	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,6)	1 (0,4)	bd	bd	0 (0,0)

W badaniach CT-02,CT-03 w populacji pacjentów z astmą oskrzelową, nie wykazano IS różnic dla punktów końcowych: TEAEs łącznie, ciężkie TEAEs, poważne TEAEs oraz TEAEs powodujące przerwanie leczenia w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d.

W badaniu CT-02 w analizowanej populacji IS różnicę wykazano dla punktu końcowego: drżenie w populacji przyjmującej DPI 400/24 częściej występowało drżenie niż w populacji stosującej lek w formie MDI 400/24.

W badaniu CT-02 w analizowanej populacji IS różnicę wykazano dla punktu końcowego:hipertermia w populacji przyjmującej MDI 400/24 częściej występowała hipertermia niż w populacji stosującej lek w formie DPI 400/24.

W badaniu CT-03 w analizowanej populacji IS różnicę wykazano dla punktu końcowego: ból głowy w populacji przyjmującej MDI 200/12 częściej występował niż w populacji stosującej lek w formie DPI 200/12.

Tabela 29. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników, cz. 2. Badania CT-02, CT-03 dotyczące astmy oskrzelowej.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Nadciśnienie, n (%)	Tachykardia, n (%)	Bradykardia, n (%)	Bradykardia zatokowa, n (%)	Dławica piersiowa, n (%)	Blok odnogi pęczka Hisa, n (%)	Blok prawej odnogi pęczka Hisa, n (%)	Zatrucie pokarmowe, n (%)	Nudności, n (%)	Ból brzucha
CT02											
DPI 200/12	172	3 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
MDI 200/12	173	1 (0,6)	2 (1,2)	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
DPI 400/24	177	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
MDI 400/24	173	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (5,2)	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
CT03											
DPI 200/12	251	1 (0,4)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0,0)	bd
MDI 200/12	251	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2 (0,8)	bd

W badaniu CT-02 w populacji pacjentów z astmą oskrzelową IS różnicę wykazano dla punktu końcowego: bradykardia zatokowa w grupie przyjmującej MDI 400/24 występowała częściej niż w grupie przyjmujących lek w formie DPI 400/24. W tym badaniu w analizowanej populacji IS różnicę wykazano dla punktów końcowych: blok odnogi pęczka Hisa, blok prawej odnogi pęczka Hisa, ból brzucha w populacji przyjmującej MDI 400/24 występowały te objawy częściej niż w populacji stosującej lek w formie DPI 400/24.

W badaniu CT-03 w populacji pacjentów z astmą oskrzelową IS różnicę wykazano dla punktu końcowego: nudności w grupie MDI 200/12 występowały częściej niż w grupie pacjentów stosujących lek w formie DPI 200/12.

Tabela 30. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI – zestawienie wyników, cz. 3. Badania CT-02, CT-03 dotyczące astmy oskrzelowej.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Hiperglikemia, n (%)	Hipertriglicydemia, n (%)	Zapalenie nosogardzieli, n (%)	Nieżyt nosa, n (%)	Ostre zapalenie zatok, n (%)	Zapalenie gardła, n (%)	Zapalenie oskrzeli, n (%)	Zapalenie tchawicy i oskrzeli, n (%)	Wirusowe infekcje dróg oddechowych, n (%)	Infekcje dróg oddechowych, n (%)
CT02											
DPI 200/12	172	1 (0,6)	2 (1,2)	5 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (1,2)
MDI 200/12	173	2 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,7)	5 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (1,2)	1 (0,6)	1 (0,6)
DPI 400/24	177	1 (0,6)	2 (1,1)	7 (4,0)	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,7)
MDI 400/24	173	1 (0,6)	0 (0,0)	5 (2,9)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)	1 (0,6)
CT03											
DPI 200/12	251	bd	bd	2 (0,8)	0 (0,0)	bd	3 (1,2)	1 (0,4)	bd	bd	bd
MDI 200/12	251	bd	bd	6 (2,4)	0 (0,0)	bd	7 (2,8)	0 (0,0)	bd	bd	bd

W badaniu CT-02 w populacji pacjentów z astmą oskrzelową wykazano IS różnicę dla punktu końcowego: nieżyt nosa w grupie pacjentów stosujących MDI 200/12 występował częściej niż w grupie DPI 200/12.

W badaniu CT-03 w analizowanej populacji wykazano IS różnicę dla punktów końcowych: zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła w grupie pacjentów stosujących MDI 200/12 występowało częściej niż w grupie DPI 200/12.

Tabela 31. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zdarzenia niepożądane ogółem. Badania CT-02, CT-03 dotyczące astmy oskrzelowej.

Punkt końcowy	Liczba badań	n _i / N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d								
TEAEs łącznie	2	85/423 (20,1)	97/424 (22,9)	0,88 [0,69; 1,12]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
ciężkie TEAEs	1	1/172 (0,6)	1/173 (0,6)	1,01 [0,06; 15,95]	ns	0,00003 [-0,02; 0,02]	ns	na

poważne TEAEs	2	3/423 (0,7)	4/424 (0,9)	0,78 [0,19; 3,13]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	na
TEAEs pow. przerw. leczenia	2	5/423 (1,2)	5/424 (1,2)	1,00 [0,31; 3,24]	ns	0,00007 [-0,02; 0,02]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
TEAEs łącznie	1	56/177 (31,6)	62/173 (35,8)	0,88 [0,66; 1,18]	ns	-0,04 [-0,14; 0,06]	ns	na
ciężkie TEAEs	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
poważne TEAEs	1	0/177 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 [0,01; 7,94]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
TEAEs pow. przerw. leczenia	1	3/177 (1,7)	2/173 (1,2)	1,47 [0,25; 8,67]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

W badaniach CT-02, CT-03 dla populacji astmy oskrzelowej punkty końcowe takie jak: TEAEs łącznie, ciężkie TEAEs, poważne TEAEs oraz TEAEs powodujące przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie BDP/FF NEXT DPI oraz BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d oraz 400/24 µg/d. Nie wystąpiły zgony ani zdarzenia niepożądane prowadzące do nich w żadnym z ramion w badaniu.

Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI. Zaburzenia układu krążenia. Badanie CT-02, dotyczące astmy oskrzelowej.

Punkt końcowy	Liczba badań	n _i /N _i (%)	n _k /N _k (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 200/12 µg/d								
nadciśnienie	2	4/423 (0,9)	1/424 (0,2)	3,01 [0,48; 18,99]	ns	0,01 [-0,004; 0,02]	ns	na
tachykardia	1	0/172 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
bradykardia	1	1/172 (0,6)	2/173 (1,2)	0,50 [0,05; 5,49]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
bradykardia zatokowa	1	2/172 (1,2)	1/173 (0,6)	2,01 [0,18; 21,98]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
blok prawej odnogi pęczka Hisa	1	1/172 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 [0,12; 73,56]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
BDP/FF NEXT DPI vs BDP/FF pMDI w dawce 400/24 µg/d								
tachykardia	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
bradykardia zatokowa	1	1/177 (0,6)	9/173 (5,2)	0,11 [0,01; 0,85]	0,03	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,009	na
dławica piersiowa	1	2/177 (1,1)	0/173 (0,0)	4,89 [0,24; 101,08]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
blok odnogi pęczka Hisa	1	1/177 (0,6)	2/173 (1,2)	0,49 [0,04; 5,34]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
blok prawej odnogi pęczka Hisa	1	0/177 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 [0,01; 4,04]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

W badaniu CT-02 w populacji pacjentów z astmą oskrzelową IS częściej w grupie BDP/FF pMDI w porównaniu do BDP/FF NEXT DPI w dawce 400/24 µg/d (RR=0,11 [95% CI: 0,01; 0,85], p=0,03, RD=-0,05 [95% CI: -0,08; -0,01], p=0,009, NNH=na) występowała bradykardia zatokowa.

Dławica piersiowa i blok odnogi pęczka Hisa nie występowały u chorych przyjmujących leki w dawce 200/12 µg/d, natomiast nadciśnienie i bradykardia nie występowały u chorych przyjmujących leki w dawce 400/24 µg/d.

Reszta parametrów występowała z porównywalną częstością w porównaniu do grupy stosującej BDP/FF pMDI w obu analizowanych dawkach.

W badaniach włączonych do analizy uwzględniono następujące punkty końcowe w POChP:

- wszystkie zdarzenia lub działania niepożądane raportowane w badaniu (zgodnie z informacjami z włączonych w ramach przeglądu publikacji);
- w związku z częstym współwystępowaniem chorób sercowo-naczyniowych uwzględniono również parametry charakterystyczne dla takich schorzeń, takie jak ciśnienie krwi czy dane z elektrokardiogramu.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane – badanie Singh 2017 w populacji POChP dotyczące preparatu Fostex Nexthaler.

Punkt końcowy	BDP/FF DPI 200/12 n/N (%)	BDP/FF pMDI 200/12 n/N (%)
TEAE ogółem	6/47 (12,8)	8/45 (17,8)
Najczęściej występujące TEAE		
Ból głowy	1/47 (2,1)	2/45 (4,4)
Drżenie	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
TRAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Palpitacje	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Drżenie	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Poważne TEAE	1 (2,1)	0/45 (0,0)
Poważne TRAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
Ciężkie TEAE	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)
TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	1 (2,1)	0/45 (0,0)
TEAE prowadzące do zgonu	0/47 (0,0)	0/45 (0,0)

W badaniu Singh 2017 w populacji chorych na POChP IS częściej występowały punkty końcowe takie jak: TEAE w grupie BDP/FF pMDI 200/12 niż w grupie BDP/FF DPI 200/12.

Częściej w grupie BDP/FF DPI 200/12 miały miejsce punkty końcowe: najczęściej występujące TEAE ,poważne TEAE jak i TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu. Pozostałe punkty końcowe występowały z tą samą częstością (nie występowały (0.0%).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Odnaleziono dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania leku Fostex Nexthaler, które pochodzą z międzynarodowych i europejskich baz danych, zajmujących się zgłoszeniami o podejrzanych działaniach niepożądanych leków: European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports oraz VigiAccess.

Poniżej przedstawiono zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Fostex Nexthaler

Tabela 34. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 06.12.2022) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	31
Choroby serca	520
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	8
Choroby ucha i błędnika	58
Choroby endokrynologiczne	25
Choroby oka	129
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	789
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 271
Choroby wątroby i dróg żółciowych	8
Choroby układu odpornościowego	63
Infekcje i choroby pasożytnicze	344
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	992
Odchylenia w parametrach badań	268
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	76
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	498
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	10
Choroby układu nerwowego	1066
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	20
Kwestie związane z produktem	961
Choroby psychiczne	407
Choroby nerek i układu moczowego	34
Choroby układu rozrodczego i piersi	31
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 823
Choroby skóry i tkanki podskórnej	446
Zaburzenia społeczne	9
Procedury chirurgiczne i medyczne	18
Choroby naczyniowe	146
ŁĄCZNIE	10 051

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

ChPL Fostex Nexthaler

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

W celu zakończenia leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Nie należy nagle przerywać leczenia. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na zaostrzenie choroby podstawowej i wymaga ponownej oceny leczenia astmy. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Fostex NEXThaler podczas zaostrzenia objawów choroby lub w przypadku znacznego pogorszenia się lub zaostrzenia astmy.

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może spowodować zahamowanie czynności nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy. Dzieci i młodzież w wieku poniżej 16 lat przyjmujące większe niż zalecane dawki beklometazonu dipropionianu mogą być szczególnie narażone na wystąpienie takiego działania

- u pacjentów z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc oraz grzybiczymi i wirusowymi zakażeniami dróg oddechowych należy zachować szczególną ostrożność.
- u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, szczególnie blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmiami, samoistnym podzastawkowym zwężeniem aorty, przerostową kardiomiopatią z zawężeniem drogi odpływu, niedokrwinną chorobą serca, ciężką niewydolnością serca, ciężkim nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem.
- należy także zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc, zarówno wrodzonym, jak i wywołanym lekami (QTc > 0,44 sekund). Formoterol może powodować wydłużenie odstępu QTc.
- u pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i niewyrównaną hipokaliemią. Leczenie beta2-agonistą może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię.
- należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu ciężkiej astmy, ponieważ ryzyko wystąpienia hipokaliemii może ulec zwiększeniu pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może także ulec nasileniu przez jednoczesne stosowanie innych leków, które mogą ją wywołać, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne. Zaleca się także zachować ostrożność w przypadku niestabilnej astmy, kiedy to istnieje możliwość stosowania doraźnie wielu leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.
- inhalacja formoterolem może spowodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Z tego względu należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi u pacjentów chorych na cukrzycę.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Lekarze powinni wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Zaburzenia widzenia

W wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów mogą wystąpić zaburzenia widzenia, takie jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

EMA

Brak informacji.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dotycząca astmy oskrzelowej dostarczona przez wnioskodawcę zawierała badania kliniczne pierwotne z randomizacją. Znalaziono dwa badania RCT oceniające stosowanie beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu w analizowanej populacji -CT-02, CT-03, oraz jedno badanie obserwacyjne, prospektywne (*Bakkakos 2022*) w astmie oskrzelowej.

W POChP analiza opierała się na badaniu pierwotnym (RCT) *Singh 2017* oraz pierwotnych badaniach jednoramiennych (*Virchow 2018, Sergio 2011, Chetta 2021, Pisi 2021*).

Celem badań CT-02 i CT-03 była ocena skuteczności beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β 2-agonisty) w porównaniu do beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego- badania wykazały, że oba preparaty charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa a skuteczność i tolerancja jest porównywalna do terapii lekiem w postaci aerozolu inhalacyjnego.

W astmie oskrzelowej badanie kliniczne z randomizacją *Bakakos 2022* dotyczyło efektywności praktycznej, w POChP nie zidentyfikowano żadnej publikacji dotyczącej zastosowania preparatu złożonego beklometazonu dipropionianu/formoterol fumaranu w analizowanej populacji.

Celem badania *Singh 2017* była ocena bezpieczeństwa terapii, głównie pod względem kardiologicznym u pacjentów z POChP. Badanie to potwierdza bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe stosowania BDP/FF zarówno w postaci DPI jak i PMDI.

Celem badań jednoramiennych *Virchow 2018, Sergio 2011, Chetta 2021, Pisi 2021* była ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii preparatem złożonym beklometazon dipropionianu/formoterol fumaranu. Przy dawce terapeutycznej nie było istotnych klinicznie różnic między leczeniem a placebo w żadnym z parametrów w przypadku obu preparatów. Nie było wzrostu odsetka pacjentów zgłaszających AEs podczas otrzymywania terapeutycznych dawek BDF/FF (któregokolwiek preparatu) w porównaniu z placebo

Badanie *Bakakos 2022* wykazało, że stosowanie urządzenia NEXThaler, zawierającego kombinację beklometazonu i formoterolu związane jest z wysokim poziomem satysfakcji oraz z wysokim stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich u pacjentów z astmą, niewystarczająco kontrolowaną podczas stosowania niskich dawek wziewnych kortykosteroidów.

Fostex NEXThaler zawierający 100 mikrogramów beklomeazonu dipropionianu + 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu POChP,

Wyniki porównania bezpieczeństwa w astmie oskrzelowej tego preparatu w postaci aerozolu inhalacyjnego w odniesieniu do punktów końcowych takich jak:

- TEAEs łącznie,
- ciężkie TEAEs,
- poważne TEAEs
- TEAEs powodujące przerwanie leczenia, nie dają jednoznacznych wyników wskazujących na wyższe korzyści którejkolwiek z opcji terapeutycznych.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu krążenia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, metabolizmu i odżywiania, zakażeń i infekcji była porównywalna w obu grupach.

W ramach przeglądu do problemu zdrowotnego (astma oskrzelowa) nie zidentyfikowano opublikowanych badań RCT oraz opracowań wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego, w związku z czym do analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa włączono badania, których raporty otrzymano od Wnioskodawcy.

W POChP ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania randomizowanego oraz heterogeniczność zidentyfikowanych badań jednoramiennych nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) jest „określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Fostex NEXThaler (beklometazon dipropionianu i formoterol fumaranu) w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP”.

W ramach AE uwzględniono porównanie wnioskowanej technologii medycznej (Fostex NEXThaler) względem kosztów terapii preparatem Fostex zawierającym te same substancje czynne, występujące w identycznych ilościach jak we wnioskowanej technologii. Porównywane preparaty różnią się formą podania leku [inhalator suchego proszku (DPI) w przypadku Fostex NEXThaler i inhalator ciśnieniowy dozujący (ang. pressurized metered dose inhaler, pMDI) w przypadku Fostex].

W AE wnioskodawcy uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i wspólną (płatnik + pacjent).

W AE wnioskodawcy zastosowano technikę analityczną: analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA). jako uzasadnienie wskazano „Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię beklometazonem dipropionianu i formoterolem fumaranu pod postacią DPI względem terapii pMDI zawierającym tożsame dwie substancje przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). Podobne założenie przyjęto również w innych analizach ekonomicznych, w których porównywano terapie zawierające tożsame dwie substancje, różniące się jedynie formą ich podania [AWA Atozet, AWA Valtricom]”.

W AE wnioskodawcy uwzględniono 45 dniowy horyzont czasowy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Nie dotyczy – przeprowadzono CMA która nie wymaga uwzględnienia efektów zdrowotnych porównywanych interwencji.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt wnioskowanej prezentacji preparatu Fostex NEXThaler;
- koszt technologii opcjonalnej (refundowany preparat beklometazonu dipropionianu i formoterolu fumaranu - Fostex).

„Analizę oparto na koszcie za opakowanie preparatu Fostex, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op. oraz koszcie za opakowanie wnioskowanej prezentacji preparatu Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op. oraz Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.

W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. kosztów monitorowania leczenia, kosztów leczenia działań niepożądanych), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii”.

Użyteczności stanów zdrowia

Nie dotyczy – przeprowadzono CMA która nie wymaga uwzględnienia użyteczności stanów zdrowia.

Dyskontowanie

W AE wnioskodawcy nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów. Jako uzasadnienie dla takiego podejścia wskazano: „Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2012], jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W niniejszej analizie zastosowano 45-dniowy horyzont, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów”

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej dla porównania: Fostex NEXThaler 100 µg + 6 µg, 180 daw./op vs. Fostex

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Fostex NEXThaler 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.	Fostex	Fostex NEXThaler 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.	Fostex
populacja POChP				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]	■		■	
populacja Astma				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]	■		■	

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej dla porównania: Fostex NEXThaler 100 µg + 6 µg, 360 daw./op vs. Fostex

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Fostex NEXThaler 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.	Fostex	Fostex NEXThaler 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.	Fostex
populacja POChP				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]	■		■	
populacja Astma				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]	■		■	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Fostex NEXThaler w miejsce terapii preparatem Fostex w tych samych dawkach wiąże się

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W AE wnioskodawcy nie przeprowadzono oszacowań ceny progowej. Przedstawiono następujące uzasadnienie:

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	W AE uwzględniono PICO zgodne z pozostałymi analizami farmakoekonomicznymi z przedmiotowego wniosku refundacyjnego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W AE wnioskodawcy uwzględniono obie prezentacje preparatu Fostex NEXThaler
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Analiza wyników badań CT-02 i CT-03 (astma) oraz Singh 2017 (POChP) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem Fostex NEXThaler i Fostex.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont czasowy wynosi 45 dni. W sytuacji braku wykazania różnic w efektach zdrowotnych w funkcji czasu oraz braku zmian kosztów terapii w czasie, założenie to należy uznać za prawidłowe.
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?	NIE	Ze względu na przyjęcie horyzontu czasowego krótszego niż 1 rok, zgodnie z wytycznymi AOTMiT dyskontowanie nie zostało przeprowadzone.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na przewagę preparatu Fostex NEXThaler nad preparatem Fostex, przedłożona analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów.

Przyjęty w analizie horyzont czasowy obejmował 45 dni, co uznano za wystarczające założenie.

Model jest skonstruowany w sposób prawidłowy.

Wnioskodawca jako ograniczenia AE wskazał:

- „Arbitralny wybór krótkiego horyzontu obserwacji. Zarówno POChP jak i astma oskrzelowa są chorobami przewlekłymi i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 1,5 miesiąca, jednak należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (te same substancje czynne stosowane w leczeniu POChP lub astmy oskrzelowej) (...)”
- „W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu użyto wartości użyteczności dla populacji pacjentów z różnymi stadiami POChP. Pacjenci należeli do grupy wiekowej ≥ 35 lat. Analizy dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Badanie Boros 2012 nie zawiera wartości użyteczności, a jedynie wyniki kwestionariusza EQ-5D, przedstawione w formie odpowiedzi na poszczególne pytania i liczby pacjentów, którzy udzielili danych odpowiedzi. Wartości te posłużyły do obliczenia wartości użyteczności wykorzystanych w modelu, do czego wykorzystano parametryzację EQ-5D dla populacji Polski [Golicki 2010] (...)”
- „Z powodu, iż publikacja Boros 2012 nie podaje wzorów odpowiedzi, których udzielało mniej niż 1,2% uczestników badania (razem 12,5% ogółu populacji biorącej udział w badaniu), w analizie podstawowej przyjęto założenie, że 12,5% pacjentów, dla których nieznane są wzory odpowiedzi charakteryzuje średnia wartość użyteczności dla populacji, dla której znane są wzory odpowiedzi całości populacji. W analizie wrażliwości przyjęto, że 12,5% pacjentów, dla których nieznane są wzory odpowiedzi charakteryzuje minimalna lub maksymalna wartość użyteczności dla populacji, dla której znane są wzory odpowiedzi całości populacji.”

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W analizie wrażliwości największy wpływ na zmianę wyników AE wnioskodawcy miało uwzględnienie alternatywnej ceny preparatu Fostex – na podstawie ceny ze sprawozdania NFZ. Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie powodował zmiany wyników AE wnioskodawcy – leczenia za pomocą preparatu Fostex NEXThaler było zawsze tańsze lub kosztowało tyle samo co preparatem Fostex.

W AE wnioskodawcy uwzględnione prawidłowe parametry kosztowe.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W ramach walidacji wewnętrznej modelu wnioskodawca przeprowadził następujące działania: podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii. W AE wnioskodawcy nie przedstawiono wyników przeprowadzonej walidacji.

Nie zidentyfikowano błędów w formułach zastosowanych w modelu farmakoekonomicznym wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

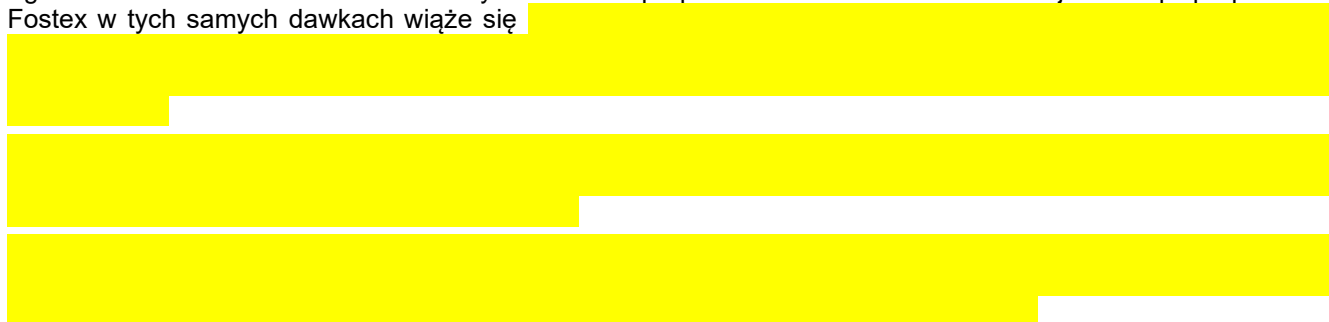
Celem AE było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Fostex NEXThaler (beklometazon dipropionianu i formoterol fumaranu) w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP.

W ramach AE uwzględniono porównanie wnioskowanej technologii medycznej (Fostex NEXThaler) względem kosztów terapii preparatem Fostex zawierającym te same substancje czynne, występujące w identycznych ilościach jak we wnioskowanej technologii. Porównywane preparaty różnią się formą podania leku [inhalator suchego proszku (DPI) w przypadku Fostex NEXThaler i inhalator ciśnieniowy dozujący (ang. pressurized metered dose inhaler, pMDI) w przypadku Fostex].

W AE wnioskodawcy uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i wspólną (płatnik + pacjent).

W AE wnioskodawcy zastosowano technikę analityczną: analiza minimalizacji kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Fostex NEXThaler w miejsce terapii preparatem Fostex w tych samych dawkach wiąże się



6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis*, BIA) wnioskodawcy było „oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Fostex NEXThaler (beklometazon dipropionianu i formoterol fumaranu) w prezentacji opakowania zawierającego 180 i 360 dawek w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP. Analizę kosztów terapii lekiem Fostex NEXThaler przeprowadzono na tle kosztów terapii preparatem Fostex zawierającym te same substancje czynne, występujące w identycznych ilościach jak we wnioskowanej technologii. Czynnikiem różnicującym obie interwencje jest forma podania leku (DPI w przypadku Fostex NEXThaler i pMDI w przypadku Fostex”.

W BIA wnioskodawcy przedstawiono wyniki oszacowań z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie wnioskodawcy przyjęto dwuletni horyzont czasowy analizy, odpowiadający latom 2023 i 2024 i wynika on z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

W BIA wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący przedstawia obecną sytuację, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu. W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji stosowany jest aktualnie refundowany preparat Fostex, którego sprzedaż na najbliższe lata prognozowano na podstawie danych NFZ z miesięcy styczeń-grudzień 2021. Scenariusz nowy w analizie wnioskodawcy zakłada wprowadzenie do refundacji leku Fostex NEXThaler. Założono, iż docelowa liczba chorych leczona wnioskowanym lekiem zostanie osiągnięta w drugim roku horyzontu czasowego analizy i jest równa liczbie pacjentów odchodzących od leczenia lekiem Fostex. W scenariuszu nowym wyodrębniono 3 możliwe warianty: minimalny, najbardziej prawdopodobny, maksymalny - zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej.

Lek Fostex NEXThaler miałby być refundowany w ramach refundacji aptecznej [redacted] w istniejącej grupie limitowej 199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach.

Dodatkowo w BIA wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano średni wazony koszt za opakowanie leku Fostex w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Fostex NEXThaler jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym. Analizę wpływu na budżet omawianego leku przeprowadzono na tle kosztów terapii preparatem Fostex, zawierającym te same substancje czynne, w identycznych ilościach, różniącym się postacią (Fostex NEXThaler w postaci DPI, Fostex w postaci pMDI). Oszacowanie populacji obejmującej chorych w populacji docelowej wskazanej we wniosku oparto na danych sprzedażowych NFZ leku Fostex 100 µg + 6 µg, 180 daw./op. w miesiącach styczeń-grudzień 2021.

Zgodnie z informacją przekazaną przez wnioskodawcę, liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana nie jest znana.

Roczną liczebność (na 1. i 2. rok) populacji, w której lek Fostex NEXThaler będzie stosowany oszacowano w oparciu o założenie dotyczące prognozy sprzedaży omawianej interwencji dostarczonej przez wnioskodawcę. Agencji nie przedstawiono uzasadnienia oraz wyliczeń dotyczących owej prognozy.

Koszty

W związku z techniką analityczną wykonaną w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy (analiza minimalizacji kosztów, CMA), w analizie wpływu na budżet zawarto jedynie koszty różniące wnioskowany lek z komparatorem, tzn. ceny preparatów. Ceny preparatów przedstawione zostały w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym Fostex NEXThaler , 100 µg + 6 µg, 180 daw./op		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym Fostex NEXThaler , 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.		

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.		
Koszty komparatora		
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.		
Koszty komparatora		
Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.		
Koszty komparatora		
Koszty sumaryczne		

Z perspektywy NFZ wprowadzenie wnioskowanego leku do refundacji

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy przyjęto założenia o przejęciu rynku dostarczone przez wnioskodawcę. Agencji nie przedstawiono źródła pochodzenia oraz wartości na podstawie którego przyjęto owe założenie.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy przyjęto założenia o przejęciu rynku dostarczone przez wnioskodawcę. Agencji nie przedstawiono źródła pochodzenia oraz wartości na podstawie którego przyjęto owe założenie.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane oparto zarówno o dane opublikowane przez MZ, jak i NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Roczna wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją leku Fostex NEXThaler jest zgodna z prognozowaną sprzedażą liczby opakowań obydwu prezentacji leku z wariantem najbardziej podstawowym. Prognozowana liczba dostarczanych opakowań, zgodnie z wnioskiem, jest niższa niż przewidywana z założeniem wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości, w ramach której średni ważony koszt za opakowanie analizowanej technologii opcjonalnej wyznaczono w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W ocenianym wskazaniu refundowane są wszystkie leki zarejestrowane do grupy limitowej 199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach. Wnioskodawca założył przejęcie rynku wyłącznie poprzez zmniejszenie rocznej sprzedaży liczby opakowań wyznaczonego komparatora, tj. leku Fostex, zawierającego te same substancje czynne w tych samych dawkach, lek Fostex różni się jedynie postacią (pMDI).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił warianty minimalny () i maksymalny () oraz wariant, w ramach którego średni ważony koszt za opakowanie analizowanej technologii opcjonalnej wyznaczono w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ. Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantów minimalnego oraz maksymalnego oraz opisanego dodatkowego scenariusza.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant minimalny: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.		
Koszty komparatora	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.	■	■
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.	■	■
Koszty komparatora	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.	■	■
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.	■	■
Koszty komparatora	■	■
Koszty sumaryczne	■	■

W ramach wariantu minimalnego, ()

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant maksymalny: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.		
Koszty komparatora	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.	■	■
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.	■	■
Koszty komparatora	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.		
Koszty komparatora		
Koszty sumaryczne		

W ramach wariantu maksymalnego

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono scenariusz alternatywny dla wariantu podstawowego, w którym przyjęto średni ważony koszt za opakowanie leku Fostex w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet, analiza wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.		
Koszty komparatora		
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.		
Koszty komparatora		
Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 180 daw./op.		
Koszty Fostex NEXThaler, 100 µg + 6 µg, 360 daw./op.		
Koszty komparatora		
Koszty sumaryczne		

W ramach analizy wrażliwości, w ramach której koszt za opakowanie leku Fostex przyjęto w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Wnioskodawca nie przedstawił analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej lub pacjenta. Zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę analizami, pacjent stosując omawianą interwencję w porównaniu z obecnie stosowanym lekiem Fostex

Udział poszczególnych prezentacji leku Fostex NEXThaler przyjęto na podstawie uśrednionej prognozy rocznej sprzedaży z dwóch pierwszych lat refundacji. Różnicę w dopłacie przez pacjenta policzono

na podstawie udziału poszczególnych prezentacji leku Fostex NEXThaler przemnożoną przez dopłatę za daną prezentację względem obecnie istniejącej dopłaty zgodnie z Obwieszczeniem z dnia 20.10.2022 r. za lek Fostex.

Tabela 44.

Lek	Fostex NEXThaler 45 DDD	Fostex NEXThaler 90 DDD	Fostex 45 DDD scenariusz istniejący	Fostex 45 DDD scenariusz nowy	Wartość inkrementalna
Dopłata pojedynczego świadczeniobiorcy	■	■	■	■	■
Udział poszczególnych prezentacji	■	■	■	■	■
Suma opakowań w I roku	■	■	■	■	■
Suma opakowań w II roku	■	■	■	■	■
Dopłata wszystkich świadczeniobiorców w I roku	■		■	■	■
Dopłata wszystkich świadczeniobiorców w II roku	■		■	■	■

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji przeciętny pacjent przechodzący na leczenie wnioskowaną interwencją względem obecnie stosowanego leku Fostex ■■■■■. Uwzględniając wielkość populacji (sumę prognozowanej sprzedaży opakowań Fostex NEXThaler) przedstawioną przez wnioskodawcę, w pierwszym roku wszyscy leczeni pacjenci ■■■■■ oraz ■■■■■ w drugim roku.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że lek Fostex NEXThaler Beclometasoni dipropionas anhydricus + Formoteroli fumaras dihydricus, w postaci proszku do inhalacji, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowany w ramach refundacji aptecznej, w istniejącej grupie limitowej 199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na spadek wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Wnioskodawca założył, że lek Fostex NEXThaler będzie przejmował rynek, co będzie powodowało przejście części pacjentów z terapii lekiem Fostex na omawianą technologię. Wprowadzenie leku do refundacji nie spowoduje wzrostu liczebności populacji ogólnej leczonej na POChP i astmę.

Agencja zdecydowała się w ramach obliczeń własnych przedstawić analizę z perspektywy pacjenta, w związku z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez świadczeniobiorcę, w przypadku przejścia na terapię Fostex NEXThaler. Przeciętny pacjent przechodzący na leczenie wnioskowaną interwencją względem obecnie stosowanego leku Fostex będzie musiał ■■■■■. Uwzględniając wielkość populacji (sumę prognozowanej sprzedaży opakowań Fostex NEXThaler) przedstawioną przez wnioskodawcę, w pierwszym roku wszyscy leczeni pacjenci ■■■■■ oraz ■■■■■ w drugim roku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Fostex Nexthaler we wskazaniu astma oskrzelowa i POChP przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <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>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.12.2022r., przy zastosowaniu słów kluczowych *formoterol*, *beclomethasone*, *fostex*, *nexthaler*, *fostex nexthaler*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne - GMMMG 2021/2022, HAS 2020 oraz NICE 2015/2017. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność oraz bezpieczeństwo płynące ze stosowania omawianej technologii medycznej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Fostex NEXThaler lub analogicznego leku o innej nazwie handlowej (Fostair).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2015/NICE 2017	Astma u dorosłych	Sprawdzono dokument podsumowujący dowody naukowe [ESNM53] Asthma in adults: beclometasone/formoterol dry powder inhaler (Fostair Nexthaler), który następnie zaktualizowano i zamieniono na rekomendację NICE guideline NG80 , opublikowaną 2017 roku, a ostatnio zaktualizowaną w 2021 roku. Zgodnie z rekomendacją, w leczeniu astmy zalecane jest stosowanie skojarzenia leków z grup ICS/LABA.
HAS 2020	Ciągłe leczenie astmy przewlekłej, w sytuacjach, w których uzasadnione jest wziewne podanie leku będącego połączeniem kortykosteroidu i długo działającego beta-2 agonisty, rozszerzającego oskrzela: <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez leczenie kortykosteroidami wziewnymi i przyjmujących wziewny, krótko działający beta2-mimetyk rozszerzający oskrzela „na żądanie” lub • u pacjentów kontrolowanych przez podawanie wziewnych kortykosteroidów związanych z ciągłym leczeniem długodziałającym beta-2 agonistą drogą wziewną. Leczenie objawowe pacjentów z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).	Pozytywna rekomendacja refundacyjna dla preparatów INNOVAIR NEXTHALER / FORMODUAL NEXTHALER w dawkach 100 µg/6 µg i 200 µg/6 µg.

AWMSG 2014	Regularne leczenie astmy, gdy wskazane jest stosowanie produktu złożonego (wziewny kortykosteroid i długo działający beta2-mimetyk): pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą wziewnych kortykosteroidów i „w razie potrzeby” krótko działającego beta2-mimetyku wziewnego; lub pacjenci już odpowiednio kontrolowani zarówno za pomocą wziewnych kortykosteroidów, jak i długo działających beta2-mimetyków. Fostex NEXThaler jest wskazany u pacjentów dorosłych	Preparat Fostair NEXThaler spełnia kryterium 6 wykluczenia z konieczności oceny, tj. produkt jest nową formułą lub połączeniem istniejącego leku, który jest: <ul style="list-style-type: none"> • preparatem doustnym przeznaczonym dla pacjentów niezdolnych do połykania tabletek lub kapsułek, lub; • alternatywnym preparatem leku, który kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek.
AWMSG 2015a	U dorosłych w regularnym leczeniu astmy, gdy wskazane jest stosowanie produktu złożonego (wziewny kortykosteroid i długo działający beta2-mimetyk): pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą wziewnych kortykosteroidów i „w razie potrzeby” krótko działającego beta2-mimetyku wziewnego; lub pacjenci już odpowiednio kontrolowani zarówno wziewnymi kortykosteroidami, jak i długo działającymi beta2-mimetykami	Preparat Fostair NEXThaler spełnia kryterium 6 wykluczenia z konieczności oceny, tj. produkt jest nową formułą lub połączeniem istniejącego leku, który jest: <ul style="list-style-type: none"> • preparatem doustnym przeznaczonym dla pacjentów niezdolnych do połykania tabletek lub kapsułek, lub; alternatywnym preparatem leku, który kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek.
AWMSG 2015b	Leczenie objawowe pacjentów z ciężką POChP ($FEV_1 < 50\%$ i powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których występują istotne objawy pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Fostair NEXThaler jest wskazany u osób dorosłych	Preparat Fostair NEXThaler spełnia kryterium 6 wykluczenia z konieczności oceny, tj. produkt jest nową formułą lub połączeniem istniejącego leku, który jest: <ul style="list-style-type: none"> • preparatem doustnym przeznaczonym dla pacjentów niezdolnych do połykania tabletek lub kapsułek, lub; • alternatywnym preparatem leku, który kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek.
GMMMG 2022 GMMMG 2021	Asthma POChP	Preparat Fostair NEXThaler 100/6 jest zalecany w ścieżce terapeutycznej astmy jako jedna z terapii <i>add-on</i> pierwszego wyboru oraz jedna z terapii pierwszego wyboru w przypadku POChP.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Fostex Nexthaler nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA (na 30 wskazanych). Przedstawione informacje dotyczą obu ocenianych prezentacji preparatu Fostex NEXThaler. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.10.2022r, znak PLR.4500.1713.2022.2.ELA, PLR.4500.1714.2022.2.ELA (data wpływu do AOTMiT: 10.10.2022) 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 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U z 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Fostex Nexthaler, (beklometazon dipropionianu+ formoterol fumaranu dwuwodnego), proszek do inhalacji, (100 mcg + 6 mcg)/dawkę inh.,2 inhalatory 180 dawek, kod GTIN: 08025153003205
- Fostex Nexthaler, (beklometazon dipropionianu+ formoterol fumaranu dwuwodnego), proszek do inhalacji, (100 mcg + 6 mcg)/dawkę inh.,1 inhalator 180 dawek, kod GTIN: 08025153003144

we wskazaniu:

- Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (wartość FEV1 < 50% wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.
- w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty): - u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego beta2-agonisty, lub - u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2-agonistów. Produkt Fostex NEXThaler jest wskazany do stosowania u osób dorosłych

Problem zdrowotny

Astma oskrzelowa

Przewlekłą chorobą dróg oddechowych w której przewlekłe zapalenie skutkuje nadreaktywnością oskrzeli, która z kolei prowadzi do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu o zmiennej częstości i nasileniu, które to objawy występują głównie w nocy i nad ranem. Napadom objawów towarzyszy zwykle rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która często ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia.

Wyróżnia się wiele fenotypów astmy: astmę alergiczną, astmę niealergiczną, o początku w wieku dorosłym, z utrzymującą się obturacją, związaną z otyłością.

Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1-18% (w Polsce 5,4%).

Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc

Charakteryzuje się ze strony układu oddechowego oraz trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, czego przyczyną są nieprawidłowości dróg oddechowych i/lub płuc spowodowane narażeniem na szkodliwe pyły i gazy. Najważniejszymi czynnikami rozwoju POChP są:

- palenie tytoniu, jak również bierne palenie;
- narażenie na organiczne i nieorganiczne pyły, związki chemiczne, opary i zanieczyszczenie powietrza;
- czynniki osobnicze.

W kategorii spirometrycznej ≥ 2 według Gold POChP w Polsce stwierdza się u ~9% populacji >40 r.ż (częściej u mężczyzn).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną wskazał aktualnie stosowaną i finansowaną ze środków publicznych terapię która jest refundowana na ryczałt we wskazaniach astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli – Fostex w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztwór, 100+6 µg/dawkę.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu dipropionianu+ formoterolu fumaranu dwuwodnego (Fostex Nexthaler) w leczeniu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania randomizowane dotyczące skuteczności leczenia i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu dipropionianu/formoterolu fumaranu w analizowanej populacji -CT-02, CT-03, w POChP analiza opierała się na badaniu pierwotnym (RCT) *Singh 2017* oraz pierwotnych badaniach jednoramiennych (*Virchow 2018, Sergio 2011, Chetta 2021, Pisi 2021*).

Zastosowanie preparatu zawierającego 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego (Fostex NEXThaler) stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu POChP i astmy oskrzelowej.

Analiza bezpieczeństwa

Astma oskrzelowa

W badaniach CT-02, CT-03 IS częściej w grupie BDP/FF pMDI w porównaniu do BDP/FF NEXT DPI w dawce 400/24 µg/d (RR=0,11 [95% CI: 0,01; 0,85], p=0,03, RD=-0,05 [95% CI: -0,08; -0,01], p=0,009, NNH=na) występowała bradykardia zatokowa.

Dławica piersiowa i blok odnogi pęczka Hisa nie występowały u chorych przyjmujących leki w dawce 200/12 µg/d, natomiast nadciśnienie i bradykardia nie występowały u chorych przyjmujących leki w dawce 400/24 µg/d.

Reszta parametrów występowała z porównywalną częstością w porównaniu do grupy stosującej BDP/FF pMDI w obu analizowanych dawkach.

POChP

W badaniu *Singh 2017* zdecydowanie rzadziej w grupie BDP/FF DPI 200/12 występowały TEAE ogółem a także najczęściej występujące TEAE w porównaniu z BDP/FF pMDI 200/12. Częściej w grupie BDP/FF DPI 200/12 miały miejsce poważne TEAE jak i TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem AE było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Fostex NEXThaler (beklometazon dipropionianu i formoterol fumaranu) w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP.

W ramach AE uwzględniono porównanie wnioskowanej technologii medycznej (Fostex NEXThaler) względem kosztów terapii preparatem Fostex zawierającym te same substancje czynne, występujące w identycznych ilościach jak we wnioskowanej technologii. Porównywane preparaty różnią się formą podania leku [inhalator suchego proszku (DPI) w przypadku Fostex NEXThaler i inhalator ciśnieniowy dozujący (ang. pressurized metered dose inhaler, pMDI) w przypadku Fostex].

W AE wnioskodawcy uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i wspólną (płatnik + pacjent).

W AE wnioskodawcy zastosowano technikę analityczną: analiza minimalizacji kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Fostex NEXThaler w miejsce terapii preparatem Fostex w tych samych dawkach wiąże się

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis, BIA*) wnioskodawcy było „oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Fostex NEXThaler (beklometazon dipropionianu i formoterol fumaranu) w prezentacji opakowania zawierającego 180 i 360 dawek w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP. Analizę kosztów terapii

lekiem Fostex NEXThaler przeprowadzono na tle kosztów terapii preparatem Fostex zawierającym te same substancje czynne, występujące w identycznych ilościach jak we wnioskowanej technologii. Czynnikiem różnicującym obie interwencje jest forma podania leku (DPI w przypadku Fostex NEXThaler i pMDI w przypadku Fostex”.

Wnioskodawca założył, że lek Fostex NEXThaler będzie przejmował rynek, co będzie powodowało przejście części pacjentów z terapii lekiem Fostex na omawianą technologię. Wprowadzenie leku do refundacji nie spowoduje wzrostu liczebności populacji ogólnej leczonej na POChP i astmę. Liczebność populacji leczonej ocenianą technologią medyczną wynosi [redacted]. Z perspektywy NFZ wprowadzenie wnioskowanego leku do refundacji będzie [redacted], zarówno w pierwszym, jak i drugim roku analizy. Stopniowe przejmowanie rynku przez Fostex NEXThaler w I roku [redacted], natomiast w II roku [redacted].

Agencja zdecydowała się w ramach obliczeń własnych przedstawić analizę z perspektywy pacjenta, w związku z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez świadczeniobiorcę, w przypadku przejścia na terapię Fostex NEXThaler. Przeciętny pacjent przechodzący na leczenie wnioskowaną interwencją względem obecnie stosowanego leku Fostex będzie musiał [redacted]. Uwzględniając wielkość populacji (sumę prognozowanej sprzedaży opakowań Fostex NEXThaler) przedstawioną przez wnioskodawcę, w pierwszym roku wszyscy leczeni pacjenci [redacted] oraz [redacted] w drugim roku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne - GMMM 2021/2022, HAS 2020 oraz NICE 2015/2017. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność oraz bezpieczeństwo płynące ze stosowania omawianej technologii medycznej.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Chetta 2021	Chetta A, Yorgancioglu A, Scuri M, Barile S, Guastalla D, Dekhuijzen PNR. Inspiratory flow profile and usability of the NEXThaler, a multidose dry powder inhaler, in asthma and COPD. <i>BMC Pulm Med.</i> 2021 Feb 25;21(1):65
Pisi 2021	Pisi R, Aiello M, Piraino A, Paleari D, Frizzelli A, Bertorelli G, Chetta A. Beclomethasone/Formoterol in Extra-Fine Formulation Improves Small Airway Dysfunction in COPD Patients. <i>Pulm Ther.</i> 2021 Jun;7(1):133-143
Singh 2017	Singh D, Ciurlia G, Piccinno A, Muraro A, Bocchi M, Scuri M. Acute cardiovascular safety of two formulations of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate in COPD patients: A single-dose, randomised, placebo-controlled crossover study. <i>Pulm Pharmacol Ther.</i> 2017 Feb;42:43-51
Sergio 2011	Sergio F, Chetta A, Pisi G, et al. A novel NEXT DPI ————— dry powder inhaler and its use in asthmatic and COPD population [abstract no. P831]. <i>Eur Respir J.</i> 2011;38(Suppl 55):152
Virchow 2018	Virchow JC, Poli G, Herpich C, Kietzig C, Ehlich H, Braeutigam D, Sommerer K, Häussermann S, Mariotti F. Lung Deposition of the Dry Powder Fixed Combination Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Using NEXThaler Device in Healthy Subjects, Asthmatic Patients, and COPD Patients. <i>J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.</i> 2018 Oct;31(5):269-280

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2015a	Dostęp online: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/beclomethasone-dipropionate-formoterol-fumarate-fostair-nexthaler/ ; dostęp: 2022.12.14
AWMSG 2015b	Dostęp online: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/beclomethasone-dipropionate-anhydrous-formoterol-fumarate-dihydrate-fostair-nexthaler1/ ; dostęp: 2022.12.14
BTS/SIGN 2019	British Thoracic Society i Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN). British guideline on the management of asthma. British guideline on the management of asthma. https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf [dostęp: 14.12.2022 r.].
EMA 2015	European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf [dostęp: 14.12.2022 r.].
GINA 2022	<i>Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention.</i> https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf [dostęp: 14.12.2022 r.].
GOLD 2023	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/ [dostęp z dnia 14.12.2023]
NICE 2015	Dostęp online: https://www.nice.org.uk/advice/esnm53; [dostęp: 2022.12.14].
NICE 2017	Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management-pdf-1837687975621 ; dostęp: 2022.12.14
NICE 2018	Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline [NG115]. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/NG115 ; dostęp: 2022.12.14
NICE 2021	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidance. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. Overview Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management Guidance NICE</i> [dostęp: 14.12.2022 r.].
PTChP 2014	Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> , 2014; 82,3: 227-263 Dostęp online: http://www.ptchp.org/images/zalecenia/38138-52462-1-SM.pdf ; dostęp: 2022.12.14
Sign 2019	Dostęp online: https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf

Pozostałe publikacje

AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 2022.12.14].
-------------	---

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r [dostęp :2022.12.14].
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Fostex Nexthaler stosowanego w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP, ██████████, Warszawa, 2022
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Fostex Nexthaler stosowanego w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP, ██████████, Warszawa, 2022
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Fostex Nexthaler stosowanego w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP, ██████████, Warszawa, 2022
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku, Fostex Nexthaler stosowanego w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP, ██████████ Warszawa, 2022
- Zał. 5. Odpowiedź w sprawie minimalnych znak: L. dz. 386/GK/FN/2022 z dnia 13.12.2022.