



Rekomendacja nr 2/2023

z dnia 2 stycznia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Fostex Nexthaler

(beklometazon dipropionianu+ formoterol fumaranu dwuwodnego)

we wskazaniu:

astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego) w ww. wskazaniu



Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy umożliwienia stosowania połączenia beklometazonu z formoterolem (BDP/FF) w 1 inhalatorze typu DPI (inhalator suchego proszku) w leczeniu pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) lub pacjentów z astmą, wymagających zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu (ICS) i długo działającego beta2-agonisty (LABA)). Aktualnie pacjenci stosują połączenia leków z różnych grup terapeutycznych w jednym lub wielu inhalatorach, m.in.: flutikazonu z salmeterolem, budezonidu z formoterolem, beklometazonu z formoterolem.

U pacjentów z astmą ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim BDP/FF w postaci inhalatora proszkowego (DPI) z BDP/FF w postaci inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (MDI). Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można zauważyć, że skuteczność i bezpieczeństwo schematu beklometazonu z formoterolem niezależnie od typu zastosowanego inhalatora jest zbliżone.

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie ocenianej technologii z komparatorem u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Badania jednoramienne wskazują jedynie, iż pacjenci byli w stanie aktywować inhalator typu DPI.

Uwzględnienie ocenianej terapii w systemie refundacji może wiązać się [redacted] szczególnie z perspektywy wspólnej. Należy mieć na uwadze, że przyjęty horyzont czasowy jest krótki (45 dni, czyli czas zużycia jednego inhalatora z lekiem), a leczenie pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz z astmą jest długotrwałe.

Wg oszacowań wnioskodawcy refundacja leku Fostex Nexthaler, spowodowałaby [redacted] wydatków płatnika publicznego z perspektywy NFZ o ok. [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji. Jednakże jednocześnie wiąże się ona ze [redacted] wydatków po stronie pacjenta.

Uzyskanie [redacted] wydatków płatnika publicznego jest niepewne, ze względu przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, zastępowalności terapii oraz przyszłych udziałów produktu leczniczego w rozpatrywanym rynku leków. Należy zauważyć, iż liczebność pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz astmą zwiększa się w kolejnych latach, a więc można spodziewać się całkowitego wzrostu wydatków. Objęcie od 1 stycznia 2023 r. innego produktu leczniczego będącego komparatorem także pod względem cenowym wpływa na wynik analizy (obniża prawdopodobieństwo uzyskania [redacted]).

W związku z powyższym (brak różnic w efektywności, rosnące koszty całkowite) obniżeniu powinny ulec jednostkowe koszty ocenianej technologii.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, jak i również ograniczenia przeprowadzonych analiz, objęcie refundacją ocenianej technologii jest uzasadnione [redacted]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted] w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w istniejącej grupie limitowej „199.2 (Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach)”.
[redacted]

Problem zdrowotny

Astmę definiuje się jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie skutkuje nadreaktywnością oskrzeli, prowadzącą do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, które występują głównie w nocy i nad ranem. Napadom objawów towarzyszy zwykle obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia.

Ze względu na typ stanu zapalnego występującego w drogach oddechowych (oceniany na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową.

Astma jest chorobą zróżnicowaną fenotypowo. Wyróżnia się astmę (a.) alergiczną, a. niealergiczną, a. o początku w wieku dorosłym, a. z utrzymującą się obturacją, a. związaną z otyłością.

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

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego (duszność wysiłkowa i kaszel) oraz trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, czego przyczyną są nieprawidłowości dróg oddechowych i/lub płuc spowodowane narażeniem na szkodliwe pyły lub gazy, przede wszystkim (do 80% przypadków) na dym tytoniowy. Inne istotne czynniki ryzyka POChP to narażenie na dymy, pyły i gazy w miejscu pracy oraz na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń w następstwie spalania biomasy. Rzadkim (< 1%) czynnikiem ryzyka jest genetycznie uwarunkowany niedobór α 1-antytrypsyny. W POChP uszkodzenie płuc jest wynikiem przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, miększu płuc i naczyń płucnych, proteolizy (w efekcie zachwiania równowagi między aktywnością proteaz i antyproteaz) i stresu oksydacyjnego.

Niezależnie od stosowanego leczenia rokowanie może poprawić przede wszystkim zaprzestanie palenia tytoniu, dzięki zwolnieniu tempa utraty FEV1. Natomiast niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: duże nasilenie duszności (w skali mMRC), zmniejszona wydolność wysiłkowa (w teście 6-minutowego marszu), niska wartość wskaźnika masy ciała (BMI), częste zaostrzenia oraz obecność powikłań, zwłaszcza „serca płucnego”.

Zaostrzenia POChP zwiększają 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). Główne przyczyny zgonu to choroby układu krążenia, rak płuca i niewydolność oddechowa.

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 (część u mężczyzn).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano produkt leczniczy Fostex, czyli połączenie beklometazonu z formoterolem w jednym inhalatorze typu MDI¹.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Jednakże komparatory mogą stanowić również m.in.: inne połączenia LABA² z GKS³ refundowane w grupie limitowej 199.2: beklometazon + formoterol, budesonid + formoterol, fluticason + salmeterol i indakaterol + mometazon), które mają postać inhalatorów typu MDI lub DPI⁴.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Fostex Nexthaler zawiera 2 substancje czynne:

- beklometazonu dipropionian – kortykosteroid, który po podaniu wziewnym wykazuje działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych;
- formoterol - długo działający agonista receptorów β 2-adrenergicznych, który powoduje szybki i długotrwały rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych.

¹ inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (MDI, ang. *metered dose inhalers*).

² długodziałający b2-agonista (ang. *long-acting b2-agonist*)

³ GKS (glikokortykosteroid)

⁴ inhalator suchego proszku (DPI, ang. *dry powder inhalers*)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Fostex Nexthaler jest wskazany u osób dorosłych w:

- objawowym leczeniu 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;
- 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,
 - u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2-agonistów.

Wnioskowane wskazania zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo Fostex Nexthaler (beklometazon + formoterol) (BDP/FF), który ma postać inhalatora suchego proszku (DPI, ang. *dry powder inhalers*), stosowanego w leczeniu:

- 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
- 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,
 - u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2-agonistów.

Komparator stanowi połączenie beklometazonu z formoterolem — produkt leczniczy Fostex, który ma postać inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (MDI, ang. *metered dose inhalers*).

Do przeglądu systematycznego włączono badania:

- dla POChP:

- Singh 2017 – III fazy crossover, dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania beklometazonu z formoterolem (BDP/FF) w postaci inhalatora proszkowego (DPI) w porównaniu z postacią inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (MDI) oraz z placebo w populacji dorosłych pacjentów z POChP. Liczba pacjentów: 49. Okres obserwacji: 42 dni.
- Virchow 2018 – jednoramienne otwarte III fazy, dotyczące oceny skuteczności stosowania beklometazonu z formoterolem (BDP/FF) w postaci inhalatora proszkowego (DPI) w populacji dorosłych pacjentów z POChP lub astmą. Liczba pacjentów: 30. Okres obserwacji: 2 dni.
- Chetta 2021 – jednoramienne otwarte fazy IIa, dotyczące oceny skuteczności stosowania beklometazonu z formoterolem (BDP/FF) w postaci inhalatora proszkowego (DPI) w populacji dorosłych pacjentów z POChP lub astmą. Liczba pacjentów: astma 40; POChP 72. Okres obserwacji: 1 dzień.
- Sergio 2011 – jednoramienne otwarte III fazy, dotyczące oceny skuteczności stosowania beklometazonu z formoterolem (BDP/FF) w postaci inhalatora proszkowego (DPI) w populacji pacjentów z POChP lub astmą. Liczba pacjentów: 89. Okres obserwacji: 1 dzień.
- Pisi 2021 – jednoramienne otwarte III fazy, dotyczące oceny skuteczności stosowania beklometazonu z formoterolem (BDP/FF) w postaci inhalatora proszkowego (DPI) w populacji dorosłych pacjentów z POChP. Liczba pacjentów: 43. Okres obserwacji: 12 tygodni.
- dla astmy:
 - CT-02 - randomizowane podwójnie zaślepione III fazy, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu z formoterolem (BDP/FF) w postaci inhalatora proszkowego (DPI) w porównaniu z BDP/FF w postaci inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (MDI) w populacji dorosłych pacjentów z astmą. Liczba pacjentów: 696. Okres obserwacji: 12 tygodni.
 - CT-03 - randomizowane podwójnie zaślepione III fazy, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania beklometazonu z formoterolem (BDP/FF) w postaci inhalatora proszkowego (DPI) w porównaniu z BDP/FF w postaci inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (MDI) w populacji dorosłych pacjentów z astmą. Liczba pacjentów: 755. Okres obserwacji: 8 tygodni.

Do analizy włączono także badanie efektywności praktycznej Bakakos 2022, oceniające użyteczność/zadowolenie ze stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci inhalatora proszkowego (DPI) oraz przestrzegania i stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów z astmą niedostatecznie kontrolowaną podczas przyjmowania niskich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS).

Przeprowadzono porównanie bezpośrednio beklometazonu z formoterolem (BDP/FF) w postaci inhalatora proszkowego (DPI) z BDP/FF w postaci inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (MDI).

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane RoB2. W badaniach CT-02 i CT-03 ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi (PK) w badaniach są:

- Singh 2017 - średnia częstość akcji serca po 4h (HR0-4h),
- Virchow 2018 - śródplucne odkładanie się BDP/FF (% wyemitowanej dawki),

- Chetta 2021 - ocena profilu wdechowego; przepływ i czas do wystrzelenia BAM⁵;
- Sergio 2011 - możliwość aktywacji BAM; FEV1⁶; FVC⁷; PIF⁸,
- Pisi 2021 - poprawa jakości życia codziennego (mierzona metodą CAT⁹) i zmniejszenie duszności (mMRC) po 12 tygodniach leczenia,
- CT-02, CT 03 - zmiana średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia; zmiana średniej wartości PEF¹⁰ przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia; poczucie satysfakcji (FSI); stosowanie się do zaleceń lekarza.

Skuteczność

Astma (porównanie bezpośrednie)

Porównanie przeprowadzono dla okresu 12 tyg. oraz dawek 200/12 µg/dobę i 400/24 µg/dobę (CT-02) oraz 8 tyg. i dawki 200/12 µg/dobę (CT-03).

W badaniu CT-02 odnotowano różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść grupy stosującej BDP/FF w postaci inhalatora proszkowego (DPI) w porównaniu do BDP/FF w postaci inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (MDI) w zakresie:

- wzrostu średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia dla dawki 200/12 µg/dobę;
- zmiany średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia dla dawek 200/12 µg/dobę i 400/24 µg/dobę.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla m. in.:

- zmiany średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej do końca leczenia (badanie CT-03);
- zmiany średniej wartości PEF przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia;
- zmiany średniej wartości FEV1 przed podaniem dawki rano od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia (badanie CT-03);
- zmiany średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej do końca leczenia;
- zmiany średniej oceny objawów astmy występujących w ciągu dnia od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia;
- zmiany średniej oceny objawów astmy występujących w nocy od wartości wyjściowej przez cały okres leczenia;
- zaostrzenia astmy łącznie.

⁵ mechanizm inhalatora aktywowany oddechem (BAM, ang. *breath activated mechanism*)

⁶ natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

⁷ natężona pojemność życiowa

⁸ szczytowy przepływ wdechowy (ang. *peak inspiratory flow*)

⁹ test oceniający POChP (ang. *COPD Assessment Test*)

¹⁰ szczytowy przepływ wydechowy

Jednoramienne obserwacyjne badanie Bakakos 2022 wykazało, że stosowanie urządzenia NEXThaler, 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.

Stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. *adherence*) oceniano na podstawie skali Morisky'ego (samodzielna ocena przez pacjenta). „Wysoki stopień stosowania się do zaleceń lekarza” deklarowało ok. 67% pacjentów po 3 miesiącach terapii oraz ok. 70% pacjentów po 6 miesiącach terapii.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Singh 2017

W badaniu Singh 2017 odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej BDP/FF w postaci inhalatora proszkowego (DPI) oraz grupy przyjmującej BDP/FF w postaci inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (MDI) w porównaniu do placebo dla średniej wartości tętna (HR) po 4h od podania leku (wartości średniej dla tętna: 69,3 bpm w grupie 200/12 µg DPI, 69,5 bpm w 200/12 µg MDI; 75,5 bpm w 800/48 µg DPI; 74,9 bpm w 800/48 µg MDI vs 67,8 bpm w grupie placebo).

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami stosującymi BDP/FF w różnych inhalatorach.

Badania jednoramienne

Chetta 2011

Wszyscy pacjenci, niezależnie od ograniczenia przepływu powietrza (1-4 stopień GOLD), 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. 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.

Pisi 2021

Pacjenci mieli POChP z ciężką niedrożnością dróg oddechowych i co najmniej jednym umiarkowanym zaostrzeniem w poprzednim roku. 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 do badania.

Pacjenci odbyli trzy wizyty: na początku leczenia (V1), 6 tygodni (V2) i 12 tygodni później (V3).

Badanie ukończyło 38 z 43 pacjentów. Przestrzeganie przez nich zaleceń dotyczących zastosowania preparatu BDP/FF Fostex NEXThaler 100/6 µg określono jako „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 wynosiły odpowiednio:

- 25 (22–25) i 98% (74–100) w V2,
- 24 (23–25) i 95% (83–99) w V3.

Wartości kliniczne (CAT i mMRC) i czynnościowe (FEV₁, RV/TLC, R5-R20, X5 i AX5) uległy poprawie w V2 i V3 w porównaniu z odpowiednimi wartościami w V1. W V3 32 z 38 pacjentów (84%) miało wynik CAT <10, co świadczy o małym wpływie POChP na życie chorego.

Sergio 2011

U 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 ± 20,6 l/min, zakres 40-120; pacjenci z POChP: 97,9 ± 18,8 l/min, zakres 51-120) zmierzona za pomocą In-Check była wyższa niż próg ustawiony dla aktywacji BAM.

Virchow 2018

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

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 (wariancji liczby pikseli) u pacjentów z astmą.

Podanie leku powodowało wzrost FEV1 w czasie, osiągając maksymalną poprawę na ogół w ciągu 1–4 godzin po podaniu, zmniejszając się w ciągu następnych 12–24 godzin.

Bezpieczeństwo

Astma

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w zakresie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) łącznie, ciężkich TEAE, poważnych TEAE oraz TEAE powodujących przerwanie leczenia.

Odnotowano różnice istotne statystycznie (IS) dla:

- częściej w grupie przyjmującej MDI 400/24 μg /dobę niż DPI 400/24 μg /dobę występowały:
 - hipertermia,
 - bradykardia zatokowa,
 - blok odnogi pęczka Hisa,
 - blok prawej odnogi pęczka Hisa,
 - ból brzucha,
- częściej w grupie przyjmującej DPI 400/24 μg /dobę niż MDI 400/24 μg /dobę występowały:
 - drżenie,
- częściej w grupie przyjmującej MDI 200/12 μg /dobę niż DPI 200/12 μg /dobę występowały:
 - ból głowy,
 - nudności,
 - nieżyt nosa w grupie pacjentów stosujących,
 - zapalenie nosogardzieli,
 - zapalenie gardła.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

W badaniu Singh 2017 w populacji chorych na POChP IS częściej w grupie BDP/FF MDI 200/12 μg /dobę niż w grupie BDP/FF DPI 200/12 μg /dobę występowały TEAE.

W grupie BDP/FF DPI 200/12 μg /dobę częściej występowały: najczęściej występujące TEAE, poważne TEAE i TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Fostex Nexthaler

Często występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$ do $< 1\%$) były: zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), drżenie.

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych może spowodować zahamowanie czynności nadnerczy i ostry przełom nadnerczowy.

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.

W wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów mogą wystąpić zaburzenia widzenia, takie jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie technologii wnioskowanej z komparatorem wśród pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących analizowanej interwencji stosowanej wśród chorych z POChP lub z astmą. W POChP ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania randomizowanego oraz heterogeniczność badań jednoramiennych przeprowadzenie metaanalizy nie jest możliwe. W badaniu Singh 2011 oceniano jedynie bezpieczeństwo kardiologiczne.

Ponadto wyniki pochodzą z materiałów nieopublikowanych bądź abstraktów konferencyjnych, więc dostępne dane są ograniczone. Badania dotyczące POChP obejmują niewielu pacjentów. Dodatkowo wszystkie badania charakteryzują się krótkimi okresami obserwacji.

Powyższe przekłada się znacząco na wiarygodność wnioskowania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w 45-dniowym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Budezonid z formoterolem (BDP/FF) w postaci inhalatora suchego proszku (DPI) porównano ze stosowaniem tych samych substancji czynnych, występujących w identycznych ilościach w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (MDI) (produkt leczniczy Fostex).

W analizie uwzględniono koszt preparatu Fostex Nexthaler i koszt technologii opcjonalnej (refundowany preparat beklometazonu dipropionianu i formoterolu fumaranu - Fostex).

Wyniki CMA

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy w perspektywie NFZ stosowanie Fostex Nexthaler w miejsce produktu leczniczego Fostex wiąże się z [REDACTED]

Oszacowane koszty inkrementalne w trakcie 45 dni terapii wyniosły:

- w perspektywie NFZ: [REDACTED]
- w perspektywie wspólnej:

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [REDACTED]

Wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN) nie została oszacowana, ze względu na [REDACTED]

Ograniczenia

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które to również przekładają się na oszacowania analizy ekonomicznej.

Od 1 stycznia 2023 roku jest refundowany produkt leczniczy Formodual (Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras) (100+6 µg/dawkę).

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [] pacjentów w I roku,
- [] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler wiązać się będzie ze [] wydatków płatnika publicznego w perspektywie NFZ o ok.:

- [] w I roku,
- [] w II roku.

Koszty Fostex Nexthaler wyniosą ok. [] w I roku refundacji i ok. [] w II roku refundacji.

W wariantcie maksymalnym objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler wiązać się będzie ze [] wydatków płatnika publicznego w perspektywie NFZ o ok.:

- [] w I roku,
- [] w II roku.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Obliczenia własne Agencji

Wynik finansowy zaproponowany przez Wnioskodawcę zrealizuje się wyłącznie przy założeniu, że lek Fostex Nexthaler będzie zastępować produkt leczniczy Fostex. Obecność od stycznia 2023 r. innych produktów leczniczych może wpływać na wynik.

Oszacowano wysokość kosztów, które będą ponoszone przez pacjenta oraz w populacji całkowitej. Pacjent przechodzący na leczenie produktem leczniczym Fostex Nexthaler względem obecnie

stosowanego preparatu Fostex [REDAKTOWANE]
Uwzględniając wielkość populacji przedstawioną przez wnioskodawcę (sumę prognozowanej sprzedaży opakowań Fostex Nexthaler), w pierwszym roku pacjenci [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Niepewności analizy wpływu na budżet związane są z przyjętymi oszacowaniami prognozowanych udziałów Fostex Nexthaler oraz założeń dotyczących liczebności populacji pacjentów, która stosowałaby wnioskowany lek.

Ponadto nie przedstawiono analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej (koszty ponoszone przez NFZ i pacjentów).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2023);
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP 2014);
- Global Initiative for Asthma (GINA 2022);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021);
- British Thoracic Society i Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN 2019);
- Australian and New Zealand Guidelines (Aus& NZ Guidelines 2020).

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Zgodnie z wytycznymi GOLD 2023 terapia farmakologiczna w POChP ma na celu zmniejszenie objawów, zmniejszenie ryzyka i ciężkości zaostrzeń, poprawę stanu zdrowia i tolerancji wysiłku, a w niektórych przypadkach poprawę przeżycia chorych.

[REDAKTOWANE]

Wytyczne GOLD 2023 zwracają uwagę na potrzebę ponownej oceny pacjentów po wdrożeniu terapii pod kątem osiągnięcia celów leczenia i identyfikacji wszelkich barier utrudniających skuteczne leczenie. Algorytm kontynuacji leczenia farmakologicznego może zostać zastosowany u wszystkich pacjentów, którzy przyjmują leczenie podtrzymujące, niezależnie od grupy GOLD przydzielonej podczas rozpoczęcia leczenia, przy czym należy ocenić, czy konieczne jest ukierunkowanie leczenia na duszność/ograniczenie aktywności, czy też zapobieganie kolejnym zaostrzeniom. Zalecenia dotyczące zaostrzeń należy zastosować również u pacjentów, którzy wymagają zmiany leczenia zarówno w przypadku duszności, jak i zaostrzeń.

Wytyczne GOLD 2023 nie zalecają stosowania skojarzenia LABA+ICS w POChP. Jeśli istnieje wskazanie do stosowania ICS, wykazano przewagę skojarzenia LABA+LAMA+ICS nad LABA+ICS. Skojarzenie LABA+LAMA+ICS może być podawane w postaci pojedynczego lub wielu inhalatorów.

U pacjentów, u których wystąpią kolejne zaostrzenia w trakcie terapii LABA+LAMA wytyczne GOLD 2023 sugerują przejście na LABA+LAMA+ICS. Korzystna odpowiedź po podaniu ICS może być obserwowana przy liczbie eozynofili w krwi ≥ 100 komórek/ μl , przy czym większa odpowiedź jest bardziej prawdopodobna przy wyższych poziomach eozynofili w krwi. Jeśli u pacjentów z POChP bez cech astmy, leczonych z jakiegokolwiek powodu skojarzeniem LABA+ICS, wystąpią kolejne zaostrzenia należy zmienić leczenie na LABA+LAMA+ICS (przy zwiększeniu objawów – należy rozważyć przejście na LABA+LAMA).

Wytyczne PTChP 2014 w POChP jako terapie preferowane zalecają:

- w kategorii A – SABA doraźnie (krótkodziałający b2-agonista, ang. *short-acting b2-agonist*) lub SAMA doraźnie (krótkodziałający cholinolityk, ang. *short-acting muscarinic antagonist*),
- w kategorii B – LABA (długodziałający b2-agonista, ang. *long-acting b2-agonist*) lub LAMA (długodziałający cholinolityk, ang. *long-acting muscarinic antagonist*),
- w kategorii C – LABA z ICS (wziewny kortykosteroid, ang. *inhaled corticosteroids*) lub LAMA,
- w kategorii D – LABA z GKS (wziewny glikokortykosteroid) z / lub LAMA

Astma

Wytyczne GINA 2022 w czwartym stopniu leczenia astmy zalecają stosowanie kombinacji średnich dawek ICS-formoterol jako terapii podtrzymującej i dorażnej. Inną możliwością jest zastosowanie na tym etapie kombinacji średniej lub wysokiej dawki ICS-LABA oraz SABA w razie potrzeby.

Wytyczne NICE 2021 w przypadku, gdy zastosowanie niskich dawek ICS jako leczenia podtrzymującego jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli astmy, rekomendują dołączenie do ICS antagonisty receptora leukotrienowego (ang. leukotriene receptor antagonist, LTRA) i przeanalizowanie odpowiedzi na leczenie w ciągu 4-8 tygodni.

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.

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 dorażną MART (ang. *maintenance and reliever therapy*) z jednoczesnym podawaniem niskich podtrzymujących dawek ICS. 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 albo zmiana na stałą dawkę ICS i LABA z SABA jako lekiem doraźnym).

Wytyczne BTS/SIGN 2019 wskazują, że 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. Przed rozpoczęciem nowej terapii lekowej należy sprawdzić: przestrzeganie zaleceń lekarskich obecnej terapii, technikę inhalacyjną i wyeliminować czynniki wywołujące astmę.

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 β 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. 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 rozważone przed zwiększeniem dawki ICS.

Wytyczne Aus& NZ Guidelines 2020 wskazują, że aby osiągnąć i utrzymać kontrolę nad astmą i zmniejszyć ryzyko zaostrzeń stosuje się algorytm oparty na terapii AIR. Opiera się ona na stosowaniu budezonidu/formoterolu jako terapii łagodzącej i terapii podtrzymującej. W astmie 2 i 3 stopnia budezonid/formoterol stosuje się jako pojedynczą kombinację ICS/LABA.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne (GMMMG 2021/2022, HAS 2020, NICE 2015/2017). W rekomendacjach zwraca się uwagę na skuteczność oraz bezpieczeństwo płynące ze stosowania analizowanej technologii medycznej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Fostex Nexthaler (beklometazon/formoterol) nie jest finansowany w ocenianym wskazaniu w żadnym z krajów UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1713.2022.2.ELA, PLR.4500.1714.2022.2.ELA), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Fostex Nexthaler w leczeniu objawowym pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) oraz u pacjentów w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty); na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 2/2023 z dnia 2 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Fostex Nexthaler (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego) we wskazaniach związanych astmą oskrzelową i POChP.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2023 z dnia 2 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Fostex Nexthaler (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodnego) we wskazaniach związanych astmą oskrzelową i POChP
2. Raport nr OT.4230.8.2022 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Fostex Nexthaler (beklometazon dipropionianu+ formoterol fumaranu dwuwodnego) we wskazaniu: astma oskrzelowa i POChPA. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 21 grudnia 2022 r.