

Warszawa, 31.10.2023

Szanowny Pan

Roman Topór-Mądry

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przekok 2

00-032 Warszawa

Dotyczy: *uzupełnienia analiz dla wniosku o objęcie refundacją produktu TEZSPIRE (tezepelumab) względem wymagań minimalnych*

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (znak: OT.423.1.38.2023.MPK.3) z dnia 10 października br. dotyczące wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Tezpire, tezepelumab, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, 1, amp.-strzyk. 1,91 ml, GTIN: 05000456076166;**

w ramach programu lekowego: B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82), poniżej przedstawiamy wyjaśnienia względem zgłoszonych przez Agencję zastrzeżeń dotyczących niezgodności przedłożonych analiz w odniesieniu do rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku (Dz. U. z 2012 r., poz. 388).

W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy problemu decyzyjnego proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1) W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

- Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W analizach nie uwzględniono wytycznych klinicznych CTS 2021.**
- Ponadto w ramach opisu wytycznych klinicznych nie opisano oznaczeń siły zaleceń oraz poziomu dowodów dla poszczególnych dokumentów.**

Odpowiedź wnioskodawcy:

W przedłożonej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono dokument przygotowany przez ekspertów *Canadian Thoracic Society CTS 2017*, dotyczący, zgodnie ze sformułowanym zakresem dokumentów objętych przeglądem, wyłącznie populacji docelowej tj. pacjentów z astmą ciężką niekontrolowaną. Przytoczone przez Analityków wytyczne *CTS 2021* skupiają się natomiast na ogólnych zasadach diagnostyki i postępowania z chorymi na astmę i, jak zaznaczono we wstępie do tego dokumentu, stanowią aktualizację wcześniejszych wytycznych opublikowanych przez CTS odpowiednio w 2010, 2012, 2015. Jak wyraźnie podkreślili autorzy publikacji *CTS 2021* rekomendacje zawarte w dokumencie *CTS 2017* (opisanym szczegółowo w APD w rozdziale 2.10.1) nie podlegały uaktualnieniu i nie zostały uwzględnione w dokumencie *CTS 2021*, gdyż zdaniem ekspertów CTS jednostka chorobowa jaką jest astma ciężka wymaga postępowania specjalistycznego. Jak zaznaczono już w przedłożonym APD wytyczne *CTS 2017* zgodnie z informacją zamieszczoną na portalu CTS oznaczono jako aktualne, w trakcie aktualizacji (*under review*).

Odnosząc się do drugiej części uwagi w przedłożonym APD w rozdziale 10.1.1 zamieszczono klasyfikację dowodów naukowych i siły zaleceń dla wytycznych GINA. W tabeli poniżej zamieszczono oznaczenia siły zaleceń oraz poziomu dowodów dla poszczególnych dokumentów.

Wytyczne	Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń
<i>PTA/PTChP 2020</i>	W dokumencie nie przedstawiono lub nie stosowano systemu klasyfikacji dowodów naukowych.
Poziom dowodów, źródło dowodów i definicja	
<i>GINA 2022</i>	<ul style="list-style-type: none">• A – Badania randomizowane (RCT) i metaanalizy. Mocne dowody naukowe. Dowody pochodzą z wyników prawidłowo przeprowadzonych badań RCT, metaanaliz wiarygodnych badań lub silnych dowodów z badań obserwacyjnych gwarantujących spójny wzór doniesień dotyczący populacji pacjentów uwzględnionych w rekomendacji. Kategoria A dowodów wymaga zapewnienia istotnej liczby badań uwzględniających odpowiednią liczbę uczestników.• B – Badania randomizowane (RCT) i metaanalizy. Ograniczone dowody naukowe. Dowody pochodzą z wyników badań interwencyjnych uwzględniających wyłącznie ograniczoną liczbę pacjentów, analizy post-hoc lub podgrup badań RCT lub metaanaliz badań RCT. Ogółem, kategoria B dotyczy sytuacji, gdy dostępnych jest kilka badań RCT przeprowadzonych na małych grupach pacjentów, przeprowadzonych w populacji chorych różniących się od populacji docelowej, której dotyczy rekomendacja lub wyniki badań nie są spójne.• C – Badania bez randomizacji. Badania obserwacyjne. Dowody pochodzą z badań bez próby kontrolnej, bez randomizacji lub z badań obserwacyjnych.• D – Konsensus ekspertów. Niniejszą kategorię stosuje się, gdy konieczne jest opracowanie poszczególnych rekomendacji w zakresie danych, dla których doniesienia naukowe są niewystarczające. Konsensus ekspercki powstaje w oparciu o kliniczne doświadczenia i wiedzę, które nie spełniły kryteriów określonych na pozostałych poziomach dowodów.
Wytyczne opracowano zgodnie z metodyką GRADE (<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)	
Kategorie jakości i ich znaczenie	
<i>ERS/ATS 2020, NHLBI/NAEPPCC 2020</i>	<ul style="list-style-type: none">• Wysoka – przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań• Umiarkowana – umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić• Niska – zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego Bardzo niska – bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego

Wytyczne**Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń**

**Konsensus
ekspertów
kanadyjskich
Goodbout 2023**

Grupa Sterująca (ekspercka grupa sterująca tj. klinicyści, autorzy cytowani w tej pracy) spotkała się w 2022 r. celem dokonania przeglądu obecnego stanu i systematycznej identyfikacji kluczowych tematów dotyczących ścieżki opieki nad pacjentami z ciężką astmą poprzez dyskusję nad istniejącymi wytycznymi i praktyką kliniczną w Kanadzie. W ten sposób sformułowano 43 stanowiska (stwierdzenia) obejmujące 8 kluczowych obszarów. Następnie do pracowników służby zdrowia pracujących z pacjentami astmą w całej Kanadzie wysłano internetowy kwestionariusz, w którym w 4-punktowej skali Likerta oceniano zgodność (konsensus) z tymi stwierdzeniami. Konsensus definiowano jako wysoki, jeśli $\geq 75\%$ i bardzo wysoki, jeśli $\geq 90\%$ respondentów zgodziło się ze stwierdzeniem.

GEMA 2022

W dokumencie nie przedstawiono lub nie stosowano systemu klasyfikacji dowodów naukowych. W dokumencie podano jedynie, że opracowanie przygotowano w oparciu o przeprowadzony przegląd literatury.

**Konsensus
ekspertów
hiszpańskich
Delgado 2021**

Podczas opracowywania wytycznych zastosowano zmodyfikowaną metodę Delphi. Po wyczerpującym przeglądzie literatury i dyskusji komitet naukowy przedstawił stanowiska dotyczące definicji ciężkiej, niekontrolowanej astmy i kontrowersyjnych kwestii związanych z jej leczeniem lekami biologicznymi. Kwestionariusz był oceniany w 2 rundach przez doświadczonych alergologów w 9 punktowej skali porządkowej, gdzie 1 oznaczało pełen sprzeciw a 9 pełną zgodę. Wyniki grupowano następująco: 1-3 uznawano za brak zgody, 4-6 za stanowisko neutralne a 7-9 za zgodę. Jako konsensus przyjmowano sytuację, w której mediana wszystkich odpowiedzi mieściła się w granicach 7-9 (konsensus za) lub 1-3 (konsensus przeciw), mniej niż 1/3 panelistów zagłosowała poza tymi dwoma kategoriami a IQR (rozstęp ćwiartkowy) wyniósł < 4 . Na podstawie uzyskanych wyników komitet naukowy opracował zalecenia i praktyczny algorytm postępowania.

Wytyczne opracowano zgodnie z metodyką SIGN**Jakość dowodów:**

- 1⁺⁺ - wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badań RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego
- 1⁺ - dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego
 - 1⁻ - metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego
- 2⁺⁺ - wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz wysokie prawdopodobieństwo, że związek jest przyczynowy
- 2⁺ - dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy
- 2⁻ - badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz znaczne ryzyko, że związek nie jest przyczynowy
 - 3 - badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków
- 4 - opinia ekspertów

BTS/SIGN 2019

Stopnie rekomendacji:

- A – przynajmniej jedna metaanaliza danych przegląd systematyczny lub badanie RCT ocenione jako 1⁺⁺ i bezpośrednio odnoszące się do ocenianej populacji lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1⁺, mających bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników
- B - zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2⁺⁺, mający bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1⁺⁺ lub 1⁺
- C- zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2⁺, bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2⁺⁺
- D – dowody z poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2⁺

Wytyczne**Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń**

- ✓ - zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne.

**The Swiss Guidelines
Rothe 2018**

W dokumencie nie przedstawiono lub nie stosowano systemu klasyfikacji dowodów naukowych.

CTS 2017

W dokumencie podano jedynie, że opracowanie przygotowano w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny literatury zgodnie ze schematem PICO definiowanym dla poszczególnych pytań klinicznych. Jego wyniki posłużyły do przygotowania odpowiedzi na nie, które następnie były poddane anonimowemu głosowaniu osób biorących w tworzeniu wytycznych.

CTS 2017	<p>FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, Ducharme FM, Dell SD, Ramsey C, Yang MCL, Cote A, Watson W, Olivenstein R, Dam AV, Vila-Roel C, Grad R. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. CANADIAN JOURNAL OF RESPIRATORY, CRITICAL CARE, AND SLEEP MEDICINE 2017; 1(4); 199–221.</p> <p>Dostępne online pod adresem: https://cts-sct.ca/wp-content/uploads/2018/01/Recognition-and-Management-of-Severe-Asthma.pdf</p>
CTS 2021	<p>Connie L. Yang, Elizabeth Anne Hicks, Patrick Mitchell, Joe Reisman, Delanya Podgers, Kathleen M. Hayward, Mark Waite & Clare D. Ramsey (2021) Canadian Thoracic Society 2021 Guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults, Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine, 5:6, 348-361, DOI: 10.1080/24745332.2021.1945887</p>

W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy klinicznej proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**Uwaga 2)**

- a) Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych zawierającego porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności w ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA), dla której nie załączono materiałów zawierających kod źródłowy oraz wykorzystane dane wejściowe. W związku z powyższym nie jest możliwa wiarygodna ocena prawidłowości uzyskanych wyników. Zwracam się z uprzejmą prośbą o udostępnienie powyższych danych wykorzystanych w NMA, w celu dokonania jej weryfikacji.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W ramach prowadzonych obliczeń porównania pośredniego posłużono się pakietem oprogramowania statystycznego R (wersja 4.2.2, R 2022), które jest uznanym w świecie naukowym narzędziem do prowadzenia obliczeń statystycznych. Informacje o tym fakcie podano w AKL, przedstawiono również

opis, jakie konkretne narzędzia dostępne w ramach tego środowiska (pakiet *gemtc*) używano oraz jakie zastosowano ustawienia. Dodatkowo, w każdym rozdziale poświęconym ocenie pośredniej danego punktu końcowego, umieszczono tabelę zawierającą dane wejściowe bezpośrednio wprowadzane do modelu, więc zarzut o braku przedstawienia wykorzystanych danych wejściowych jest bezzasadny.

Ogółem, w obliczeniach wykorzystano pakiet *gemtc* w wersji 1.0-1 – szczegółowe informacje o metodologii stosowanej w tym narzędziu, oraz o sposobie jego użycia, przedstawiono w publikacji poświęconej prowadzeniu metaanaliz z wykorzystaniem tego pakietu (*Valkenhoef 2021*), a także w dokumentacji pakietu dostępnej na stronie poświęconej temu narzędziu (*Gemtc 2023*). Wykorzystanie tego narzędzia upraszcza proces obliczeń metaanaliz sieciowych, gdyż zwalnia analityka z konieczności tworzenia osobnego kodu dla danego modelu wraz z umieszczeniem danych wejściowych w takim modelu przed kompilacją i uruchomieniem np. w programie WinBugs. Odpowiednie modele są generowane automatycznie przez pakiet (a następnie uruchamiane w środowisku JAGS), a sama analiza sprowadza się do wprowadzenia danych wyjściowych, wprowadzenia wybranych ustawień, uruchomienia modelu i analizy uzyskanych wyników.

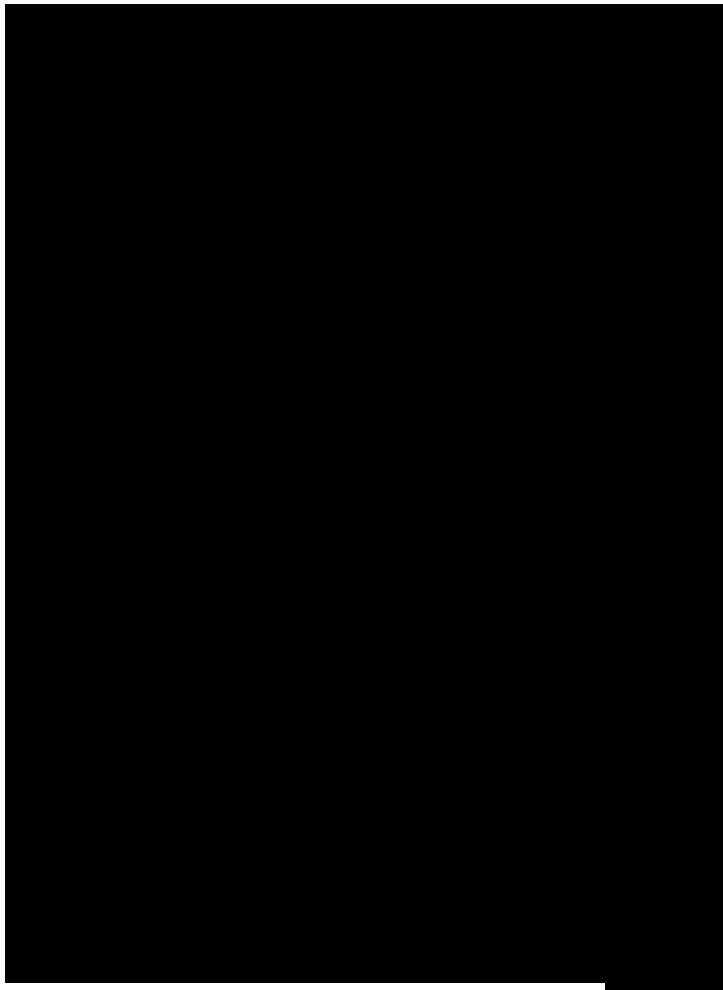
Zaznaczyć należy, że pakiet korzysta ze standardowych modeli, zalecanych przez NICE DSU (*Dias 2016*) – upraszcza jedynie korzystanie z nich, pozwalając zautomatyzować cały proces. W przedstawionej analizie klinicznej przedstawiono wszystkie informacje, które są potrzebne, aby powtórzyć obliczenia.

Przykładowo, proces powtórzenia obliczeń dla punktu końcowego „7.5.1.1.2 Roczna częstość zaostrzeń (AAER)” mógłby wyglądać następująco (zakładając, że przygotowano środowisko R do uruchamiania pakietu *gemtc*, według oficjalnej dokumentacji):

- 1) Przygotowanie danych wejściowych
- 2) Stworzenie sieci i modelu obliczeń
- 3) Uruchomienie obliczeń
- 4) Analiza wyników

Dla przykładu, następujące polecenie przygotowuje strukturę analizowanych danych dla prowadzonej analizy dla wspomnianego punktu końcowego:

```
[REDACTED]
```



Są to te same dane, które przedstawiono w tabeli nr 142 na stronie 337 raportu, z kolejno ponumerowanymi badaniami (jak we wspomnianej tabelce) oraz interwencjami (1 – PBO/SoC, 2 – TEZ itd.). Struktura odzwierciedla, jakie interwencje są stosowane w danym badaniu oraz pokazuje obliczony w badaniu efekt pomiędzy analizowanymi grupami (tutaj w postaci logarytmu *rate ratio*).

Następne kroki obejmują:

Tworzenie sieci:	[Redacted]
Tworzenie modeli:	[Redacted]
Uruchomienie modelu i uzyskanie wyników:	[Redacted]

Uzyskane wyniki mogą być następnie podsumowane w programie R, lub dalej przetwarzane, np. w programie Excel, ale same obliczenia porównania pośredniego są już wykonane.

Jak widać w powyższym przykładzie, nie jest wymagane tworzenie kodu danego modelu, a jedynie wprowadzenie analizowanych danych i wykonanie odpowiednich obliczeń. Biorąc jednak pod uwagę probabilistyczny charakter analizy bayesowskiej należy mieć na uwadze, że powtórzenie analiz nie da

dokładnie tych samych wyników, choć uzyskane wyniki z dokładnością do setnych miejsc dziesiętnych powinny być zgodne.

Gemtc 2023	https://cran.r-project.org/web/packages/gemtc/gemtc.pdf
Dias 2016	Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012 Apr Available from: http://www.nicedsu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%20Mar2013.pdf . Published online January 1, 2011, last updated: September 2016.
R 2022	R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/ .
Valkenhoef 2021	Gert van Valkenhoef and Joel Kuiper (2021). gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. R package version 1.0-1. https://CRAN.R-project.org/package=gemtc

W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 3)

- a) Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5. ust.2 pkt 2 Rozporządzenia) oraz nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5. ust.1 pkt 2). W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (NMA), w których wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic w skuteczności terapeutycznej na korzyść tezepelumabu względem omalizumabu, benralizumabu oraz dupilumabu w populacjach możliwie zbliżonych do wnioskowanej. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż w ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego, również odnaleziono badania wtórne wskazujące na występowanie istotnie statystycznie różnic w skuteczności terapeutycznej, na korzyść wnioskowanej technologii medycznej (m.in. Ando 2022, Menzies-Gow 2022a). Odnaleziono również badania wtórne, wskazujące na porównywalną skuteczności ocenianych technologii medycznych. W związku z brakiem możliwości jednoznacznej oceny występowania lub braku występowania istotnych statystycznie różnic w skuteczności terapeutycznej porównywanych technologii medycznych, proszę o przedstawienie w ramach AE wnioskodawcy, wyników z zastosowaniem techniki analizy użyteczności kosztów, dla porównań tezepelumabu względem: omalizumabu, benralizumabu oraz dupilumabu.
- b) W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Nie testowano wariantów analizy, w którym przyjęto by koszty jednostkowe następujących leków biologicznych: dupilumab oraz benralizumab. Ponadto nie przedstawiono wyjaśnienia przyjętego założenia o braku testowania wspomnianego wariantu.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Analitycy Agencji słusznie zauważyli, że niektóre wyniki kliniczne dla tezepelumabu (TEZE) względem innych leków biologicznych (np. omalizumabu, OMA) sugerują występowanie różnic między tymi terapiami. Jednakże wydaje się, że wyraźnie więcej argumentów przemawia za założeniem o porównywalności wszystkich rozważanych terapii. Należy pamiętać, że omawiane wyniki uzyskano na drodze porównania pośredniego, co wiąże się z pewnymi ograniczeniami (AKL TEZSPIRE 2023). Ze względu na niepełną dostępność wyników, nie wszystkie punkty końcowe z badań dla poszczególnych leków mogły zostać poddane ocenie w porównaniu pośrednim, ponadto często populacje uwzględnionych badań nie w pełni odpowiadały populacji zdefiniowanej w programach lekowych – w związku z tym, przeprowadzono również szereg dodatkowych analiz, mających na celu weryfikację wyników obserwowanych w głównym wariancie analizy. Wyniki porównania TEZE z lekami biologicznymi podsumowane w poniżej tabeli.

Punkt końcowy		TEZ [anty-TLSP] vs				
		anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
		OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Tezepelumab w pełnej populacji vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/μl) oraz vs OMA (astma alergiczna)						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	0,63 (0,39; 0,93)	0,91 (0,52; 1,44)	0,70 (0,42; 1,06)	0,88 (0,46; 1,51)	0,89 (0,47; 1,54)
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) – pacjenci z wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI)	0,58 (0,34; 0,92)	0,82 (0,44; 1,36)	0,63 (0,36; 1,00)	0,79 (0,39; 1,43)	0,81 (0,40; 1,45)
Częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji	Stosunek częstości (95% CrI)	0,34 (0,13; 0,84)	0,49 (0,17; 1,45)	×	×	×
Czynność płuc FEV1 [l]	MD (95% CrI)	0,07 (-0,00; 0,14)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,00 (-0,07; 0,07)	-0,03 (-0,14; 0,08)	-0,10 (-0,21; 0,01)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,14 (-0,54; 0,84)	0,11 (-0,58; 0,80)	-0,01 (-0,60; 0,59)	-0,05 (-0,91; 0,81)	0,11 (-0,75; 0,96)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,40 (-1,37; 0,52)	×	0,08 (-1,04; 1,20)	×	×
Jakość życia SGRQ	MD (95% CrI)	×	1,35 (-2,07; 4,75)	1,70 (-1,97; 5,37)	×	×
Tezepelumab w pełnej populacji vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/μl) oraz vs OMA (astma alergiczna)						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	0,61 (0,34; 1,03)	1,00 (0,43; 2,17)	0,74 (0,39; 1,30)	1,25 (0,61; 2,57)	0,99 (0,47; 1,99)
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) – pacjenci z wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI)	0,56 (0,26; 1,10)	0,89 (0,31; 2,27)	0,66 (0,29; 1,32)	1,01 (0,35; 2,54)	0,85 (0,30; 2,15)

Punkt końcowy		TEZ [anty-TLSP] vs				
		anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
		OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Czynność płuc FEV1 [l]	MD (95% CrI)	0,07 (-0,05; 0,19)	×	0,00 (-0,12; 0,12)	<u>-0,11 (-0,26; 0,03)</u>	<u>-0,12 (-0,27; 0,04)</u>
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,14 (-0,51; 0,80)	×	0,07 (-0,49; 0,64)	0,17 (-0,49; 0,84)	0,12 (-0,55; 0,79)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,39 (-1,20; 0,37)	×	0,00 (-0,92; 0,93)	-0,25 (-1,18; 0,66)	-0,21 (-1,13; 0,71)
Jakość życia SGRQ	MD (95% CrI)	×	×	3,36 (-12,83; 19,65)	×	×
TEZ w pełnej populacji vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych						
ACQ – klinicznie istotna poprawa	OR (95% CrI)	1,11 (0,53; 2,35)	1,00 (0,49; 2,07)	1,37 (0,67; 2,85)	×	×
AQLQ – klinicznie istotna poprawa	OR (95% CrI)	0,74 (0,09; 5,35)	×	×	×	×
Astma eozynofilowa (eozynofilia ≥150 komórek/μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	×	0,83 (0,62; 1,12)	0,64 (0,50; 0,83)	0,80 (0,58; 1,11)	0,82 (0,60; 1,13)
Czynność płuc FEV1 [l]	MD (95% CrI)	×	0,06 (-0,02; 0,14)	0,04 (-0,03; 0,11)	0,01 (-0,10; 0,12)	-0,06 (-0,17; 0,05)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	×	0,01 (-0,45; 0,47)	-0,12 (-0,52; 0,31)	-0,15 (-0,70; 0,40)	0,01 (-0,54; 0,56)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	×	×	0,22 (0,01; 0,42)	×	×
Astma eozynofilowa (eozynofilia ≥300 komórek/μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	×	<u>0,74 (0,19; 2,85)</u>	<u>0,55 (0,19; 1,64)</u>	0,94 (0,31; 3,36)	<u>0,74 (0,23; 2,53)</u>
Czynność płuc FEV1 [l]	MD (95% CrI)	×	×	0,10 (0,01; 0,19)	0,01 (-0,11; 0,13)	-0,02 (-0,14; 0,10)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	×	×	-0,13 (-0,35; 0,08)	-0,02 (-0,32; 0,28)	-0,07 (-0,36; 0,23)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	×	×	0,24 (-0,01; 0,49)	0,07 (-0,19; 0,34)	0,07 (-0,20; 0,34)

Punkt końcowy		TEZ [anty-TLSP] vs				
		anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
		OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥150 komórek/μl)						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	<u>0,57 (0,24; 1,12)</u>	×	×	0,82 (0,25; 2,16)	<u>0,63 (0,19; 1,65)</u>
Roczna częstość zaostrzeń (AAER), kwalifikacja do OMA wg kryteriów EU	Stosunek częstości (95% CrI)	<u>0,47 (0,21; 0,96)</u>	×	×	<u>0,67 (0,23; 1,77)</u>	<u>0,51 (0,18; 1,36)</u>
Roczna częstość zaostrzeń (AAER), astma alergiczna + eozynofilia ≥150 TEZ vs DUP	Stosunek częstości (95% CrI)	×	×	×	<u>0,74 (0,51; 1,05)</u>	<u>0,56 (0,39; 0,81)</u>
Czynność płuc FEV1 [I]	MD (95% CrI)	0,03 (-0,11; 0,19)	×	×	-0,07 (-0,28; 0,16)	-0,07 (-0,28; 0,16)
Czynność płuc FEV1 [I], astma alergiczna + eozynofilia ≥150 – TEZ i DUP	MD (95% CrI)	×	×	×	-0,03 (-0,14; 0,08)	-0,03 (-0,14; 0,08)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,21 (-1,28; 1,72)	×	×	-0,05 (-1,78; 1,68)	0,18 (-1,55; 1,91)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,40 (-2,06; 1,21)	×	×	×	×
TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS						
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50%	OR (95% CrI)	×	0,54 (0,20; 1,47)	0,39 (0,14; 1,04)	<u>0,36 (0,14; 0,94)</u>	×
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50% podgrupa z eozynofilią ≥150 komórek/μl	OR (95% CrI)	×	1,54 (0,42; 6,24)	1,10 (0,31; 4,41)	0,83 (0,23; 3,38)	×
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50% podgrupa z eozynofilią ≥300 komórek/μl	OR (95% CrI)	×	×	×	2,23 (0,21; 72,82)	×
Zakończenie stosowania OCS	OR (95% CrI)	0,40 (0,07; 1,64)	0,64 (0,16; 2,35)	<u>0,28 (0,08; 0,91)</u>	0,51 (0,22; 1,21)	×
Analiza dodatkowa, populacje ogólne analizowanych badań						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	<u>0,61 (0,37; 0,98)</u>	0,89 (0,48; 1,52)	<u>0,65 (0,38; 1,01)</u>	<u>0,75 (0,42; 1,37)</u>	0,81 (0,45; 1,45)
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) – pacjenci z wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI)	<u>0,58 (0,33; 0,95)</u>	0,81 (0,42; 1,40)	<u>0,59 (0,33; 0,93)</u>	<u>0,58 (0,28; 1,10)</u>	0,67 (0,32; 1,26)

Punkt końcowy		TEZ [anty-TLSP] vs				
		anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
		OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Czynność płuc FEV1 [I]	MD (95% CrI)	0,07 (-0,00; 0,14)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,02 (-0,05; 0,09)	-0,02 (-0,10; 0,06)	-0,05 (-0,13; 0,04)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,13 (-0,34; 0,61)	0,11 (-0,37; 0,58)	-0,04 (-0,43; 0,34)	-0,08 (-0,55; 0,39)	0,01 (-0,46; 0,48)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,39 (-1,15; 0,33)	×	0,00 (-0,87; 0,87)	-0,03 (-0,89; 0,82)	-0,01 (-0,87; 0,84)

Jaskrawym przykładem wątpliwości związanych z wnioskowaniem z przedstawionego porównania pośredniego jest ocena punktów związanych z roczną częstością zaostrzeń astmy (należy mieć jednak na uwadze pewne różnice w definicjach tego punktu końcowego w przypadku omalizumabu, gdzie w przeciwieństwie do pozostałych badań w definicji nie zastosowano kryterium hospitalizacji lub wizyty na SOR). W pierwszej analizie łatwo dostrzec istotne statystycznie różnice TEZE (pełna populacja) względem OMA (astma alergiczna) w przypadku oceny rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER), w tym w podgrupie pacjentów z wysoką dawką ICS. W tym wariancie analizy do sieci porównania pośredniego (NMA) włączono badania prezentujące wyniki dla benralizumabu (BEN), mepolizumabu (MEP) oraz dupilimabu (DUP) w podgrupie pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl . Natomiast w kolejnym porównaniu, sieć NMA została zmodyfikowana, aby uwzględnić wyniki BEN, MEP i DUP w podgrupie ≥ 300 komórek/ μl . Ta niewielka modyfikacja sieci porównania pośredniego wpływająca na będący punktem odniesienia efekt w grupie placebo/SoC spowodowała, że wyniki TEZE vs OMA, mimo, że **pochodzące z tych samych badań pierwotnych dla TEZE i OMA**, przestały być istotne statystycznie. Co więcej, dodatkowa analiza tego punktu końcowego w oparciu o wyniki TEZE tylko w subpopulacji z astmą alergiczną pokazuje dwa warianty wyniku TEZE vs OMA – jeden istotny statystycznie, a drugi nie. Co prawda widać generalnie tendencję na korzyść TEZE względem OMA w kontekście zmniejszenia częstości zaostrzeń astmy, jednak wydaje się, że nie można jednoznacznie mówić o spójnej i udowodnionej przewadze klinicznej TEZE, gdyż brak jest istotnych różnic między tymi terapiami w kontekście pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności: czynność płuc FEV1, jakość życia AQLQ, zakończenie stosowania OCS, czy kontrola astmy ACQ. Dodatkowo wyniki te pochodzą z porównania pośredniego, już z definicji cechującego się ograniczeniami. W tej sytuacji wydaje się, że należy ostrożnie wyciągać wnioski z oceny porównawczej TEZE vs OMA i w ocenie ekonomicznej bezpieczniej jest założyć brak jednoznacznych różnic między tymi terapiami. Takie konserwatywne podejście z perspektywy płatnika oznacza, że finansując tezepelumab ze środków publicznych udostępnia chorym terapię tańszą, o co najmniej podobnej skuteczności, a być może nawet bardziej skuteczną przynajmniej w przypadku części chorych. Ocena w formie analizy koszty-żyteczność natomiast, utrudniałaby wnioskowanie w tym zakresie, gdyż w zależności od wartości wskaźnika ICUR (TEZE vs OMA), pojawiłyby się zapewne dodatkowe wątpliwości związane z niepewnością jego wartości (konieczność uwzględnienia szeregu dodatkowych parametrów i założeń o zróżnicowanej wiarygodności) i finalną interpretacją.

Podobna sytuacja jak w porównaniu TEZE s OMA występuje w przypadku porównania tego leku z benralizumabem i dupilumabem, jednakże tutaj wyników sugerujących istotne statystycznie różnice jest wyraźnie mniej, zwłaszcza dla porównania TEZE vs DUP (pojedynczy wynik). W tej sytuacji wydaje się, że wykonanie analizy koszty-żyteczność dla TEZE względem leków biologicznych wprowadziłoby

dotatkową niepewność do wnioskowania na temat zasadności finansowania leku TEZSPIRE ze środków publicznych. Tym czasem, przedłożona analiza minimalizacji kosztów, choć faworyzuje terapię obecnie refundowaną, w przejrzysty sposób pokazuje, że finansowanie TEZE jako kolejnej terapii u chorych z ciężką astmą może mieć uzasadnienie.

Odnośnie braku w analizie wrażliwości analizy ekonomicznej wariantów zakładających alternatywny koszt jednostkowy benralizumabu i dupilumabu.

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie **najniższe ceny substancji czynnych** z zidentyfikowanych źródeł, tj. ceny przetargowe omalizumabu i benralizumabu oraz ceny wg danych NFZ mepolizumabu. W przypadku dupilumabu – ze względu na różnice w koszcie jednostkowym opakowania 200 mg oraz 300 mg (oraz brak danych NFZ dotyczących kosztu dawki 200 mg) przyjęto cenę jednostkową dupilumabu na podstawie wyników przetargów. Jednocześnie, w analizie wrażliwości wykonano 2 warianty zakładające odmienne proporcje dawki 200 mg i 300 mg DUP, co miało wpływ na koszt terapii tym lekiem.



	Tezepelumab	Benralizumab	Mepolizumab	Dupilumab	Omalizumab	Komparator uśredniony
Z uwzględnieniem RSS						
Średni koszt	█	█	█	█	█	█
Różnica kosztów vs TEZ		█	█	█	█	█
TEZ vs komparator		█	█	█	█	█
Bez uwzględnienia RSS						
Średni koszt	█	█	█	█	█	█
Różnica kosztów vs TEZ		█	█	█	█	█
TEZ vs komparator		█	█	█	█	█



AKL TEZSPIRE 2023	Aestimo s.c. TEZSPIRE™ (tezepelumab) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych
-------------------	--

	<i>dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Analiza Kliniczna. Kraków 2023.</i>
--	--

W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy racjonalizacyjnej proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 4)

- a) Analiza racjonalizacyjna nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 (§ 7 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W ramach analizy racjonalizacyjnej założono nieprzedłużanie decyzji refundacyjnych dla części z obecnie refundowanych leków na liście A, które nie są refundowane w ramach programu 75+ i których cena detaliczna jest niższa niż 8,50 zł. Jednakże nie przedstawiono wykazu leków, których one dotyczą w postaci tabelarycznej.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wspomniany wykaz leków ze względu na fakt, iż obejmuje ponad 260 pozycji, trudno byłoby w sposób praktyczny zamieścić w treści opisu analizy racjonalizacyjnej. Jest on natomiast dostępny w arkuszu kalkulacyjnym zawierającym obliczenia wykonane w ramach analizy ekonomicznej, analizy wpływu na budżet i przedmiotowej analizy racjonalizacyjnej. W zakładce „AR_MZ_05_2023_katalog_A”, w kolumnie R, leki spełniające zaproponowane kryterium cenowe oznaczone są wartością „1” i na tej liście opierają się wszystkie dalsze obliczenia w przedmiotowej analizie.

W odpowiedzi na prośby dotyczące analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 5) Dodatkowo zwracamy się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie poniższych publikacji wtórnych, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opublikowanych po dacie złożenia wniosku

Odpowiedź wnioskodawcy:

Publikacje wymienione przez Agencję opublikowane zostały po dacie złożenia wniosku. Wszystkie z nich były przeglądami systematycznymi oceniającymi leki biologiczne w terapii niekontrolowanej astmy – niektóre prezentowały wyłącznie ocenę tezepelumabu, inne ocenie uwzględniały różne leki biologiczne w ramach metaanaliz danych względem placebo. Opracowania te potwierdziły wnioskowanie płynące z przedłożonego w Agencji raportu i uwzględnienie ich w ocenie nie zmienia w żaden sposób wnioskowania.

<i>Bernstein 2023</i>	Bernstein, J. A., Llanos, J.-P., Hunter, G., Martin, N., & Ambrose, C. S. (2023). Efficacy of biologics in patients with allergic severe asthma, overall and by blood eosinophil count: A literature review. <i>Advances in Therapy</i> . doi:10.1007/s12325-023-02647-2
Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność leków biologicznych (omalizumab, benralizumab, mepolizumab, dupilumab, tezepelumab) u pacjentów z ciężką alergiczną astmą i potwierdzonym uczuleniem na całoroczne antygeny. W opracowaniu prowadzono metaanalizy danych dla poszczególnych leków względem placebo w populacji ogólnej i w zależności od liczby neutrofilów, porównanie leków przeprowadzono tylko opisowo zestawiając wyniki poszczególnych leków biologicznych względem placebo. Opracowanie nie zmienia wnioskowania przedłożonego raportu.	
<i>Chagas 2023</i>	Chagas, G. C. L., Xavier, D., Gomes, L., Ferri-Guerra, J., & Oquet, R. E. H. (2023). Effects of tezepelumab on quality of life of patients with moderate-to-severe, uncontrolled asthma: Systematic review and meta-analysis. <i>Current Allergy and Asthma Reports</i> , 23(6), 287–298. doi:10.1007/s11882-023-01085-y
Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający wpływ tezepelumabu względem placebo na jakość życia pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, niekontrolowaną astmą (metaanaliza badań także włączonych do przeglądu Wnioskodawcy). Opracowanie nie zmienia wnioskowania przedłożonego raportu.	
<i>Lin 2023</i>	Lin, F., Yu, B., Deng, B., & He, R. (2023). The efficacy and safety of tezepelumab in the treatment of uncontrolled asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Medicine</i> , 102(32), e34746. doi:10.1097/md.00000000000034746
Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność i bezpieczeństwo tezepelumabu względem placebo w leczeniu niekontrolowanej astmy astmą (metaanaliza badań także włączonych do przeglądu Wnioskodawcy). Opracowanie nie zmienia wnioskowania przedłożonego raportu.	
<i>Korn 2023</i>	Korn, S., Cook, B., Simpson, L. J., Llanos, J.-P., & Ambrose, C. S. (2023). Efficacy of biologics in severe, uncontrolled asthma stratified by blood eosinophil count: A systematic review. <i>Advances in Therapy</i> , 40(7), 2944–2964. doi:10.1007/s12325-023-02514-0
Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność leków biologicznych (tezepelumab, dupilumab, beznralizumab, reslizumab, mepolizumab, omalizumab) u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą. W opracowaniu prowadzono metaanalizy danych dla poszczególnych leków względem placebo w podgrupach wyróżnionych względem eozynofilii. Porównanie leków przeprowadzono tylko opisowo zestawiając wyniki poszczególnych leków biologicznych względem placebo. Opracowanie nie zmienia wnioskowania przedłożonego raportu.	
<i>Spahn 2023</i>	Spahn, J. D., Brightling, C. E., O'Byrne, P. M., Simpson, L. J., Molfino, N. A., Ambrose, C. S., Hallstrand, T. S. (2023). Effect of biologic therapies on airway

	hyperresponsiveness and allergic response: A systematic literature review. Journal of Asthma and Allergy, 16, 755– 774. doi:10.2147/jaa.s410592
Przegląd systematyczny oceniający wpływ leków biologicznych (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, tezepelumab, lebrikizumab, tralokinumab, tocilizumab, efalizumab, etanercept, pitrakinra, IMA-638, CSJ117, rhPAF-AH, Ro-24-7472, Anti-OX40 ligand) na nadreaktywność dróg oddechowych i odpowiedź alergiczną u chorych z różnymi typami astmy, w tym z astmą lekką. Opracowanie nie zmienia wniosku przedłożonego raportu.	

Uwaga 6) Ponadto zwracamy się z prośbą o uwzględnienie następujących pozycji, zawierające zaktualizowane dane z włączonego do przeglądu wnioskodawcy badania NAVIGATOR, opublikowane po dacie złożenia wniosku.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Publikacje wymienione przez Agencję nie wnoszą nowych istotnych informacji do raportu. W publikacji *Menzies-Gow 2023* przedstawiono dodatkowe dane do oceny spirometrycznych punktów końcowych, nie przedstawiają oceny twardych punktów końcowych. Natomiast w publikacji *Pavord 2023* wykonano analizę zaostrzeń astmy w zależności od sezonu i pory roku. Publikacja nie zawiera istotnych wyników skuteczności klinicznej leku, tylko dodatkowe analizy w podgrupach związanych z sezonowością.

<i>Menzies-Gow 2023</i>	Menzies-Gow, A., Ambrose, C. S., Colice, G., Hunter, G., Cook, B., Molfino, N. A., Israel, E. (2023). Effect of tezepelumab on lung function in patients with severe, uncontrolled asthma in the phase 3 NAVIGATOR study. <i>Advances in Therapy</i> . doi:10.1007/s12325-023-02659-y
<i>Pavord 2023</i>	Pavord, I. D., Hoyte, F. C. L., Lindsley, A. W., Ambrose, C. S., Spahn, J. D., Roseti, S. L., Corren, J. (2023). Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma (NAVIGATOR). <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology</i> . doi:10.1016/j.anai.2023.08.015.

Uwaga 7) Dodatkowo prosimy o aktualizację wytycznych klinicznych o najnowsze wersje dokumentów, w tym wytyczne GINA 2023

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na prośbę analityków AOTMiT poniżej zamieszczono opis zmian w wytycznych GINA 2023 w porównaniu z wytycznymi GINA 2022 opisanymi w przedłożonym APD dotyczących leczenia astmy ciężkiej.

Zmiana ta w głównej mierze ma charakter wyjaśniający i wskazuje, że eksperci GINA rekomendują zastosowanie leczenia biologicznego wyłącznie u chorych na astmę ciężką i wyłącznie jeśli zastosowane już leczenie było zoptymalizowane, bez względu na status rejestracyjny tych leków. Sekcja dotycząca klasy terapii biologicznej w rozdziale 3.5 zawiera krótkie podsumowanie obecnie obszernej bazy dowodów, a nie szczegółowy ich przegląd. Ze względu na zmienność między populacjami i częstością zaostżeń w różnych badaniach dotyczących terapii biologicznych, konkretne wyniki przedstawiono na podstawie metaanaliz jako ogólne wskazanie wielkości efektu, ale nie na podstawie badań indywidualnych, z wyjątkiem danych dotyczących zmniejszenia OCS. W miarę rozszerzania się wskazań do terapii biologicznej dodatkowe wskazania niezwiązane z astmą są wymieniane tylko wtedy, gdy są istotne w leczeniu astmy lub jeśli stan jest często powiązany z astmą. Inne aktualizacje w rozdziale 3.5 obejmują zalecenia dotyczące stosowania mepolizumabu u dzieci w wieku ≥ 6 lat chorych na astmę eozynofilową oraz badanie z podwójnie ślepą próbą dotyczące odstawiania mepolizumabu u dorosłych chorych na astmę eozynofilową, które wykazało więcej zaostżeń u osób, które przerwały mepolizumab, w porównaniu z tymi, które kontynuowały leczenie.

<i>GINA 2023</i>	Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Updated July 2023. Available from: https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/
------------------	--

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wydaje się, że aktualizacja analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL nie miała by zauważalnego wpływu na wyniki i wnioskowanie w kontekście decyzji o refundacji leku Tezpire. W związku z tym odstąpiono od przygotowania aktualizacji wskazanej przez Agencję.

Mamy nadzieję, że wyżej przedstawione wyjaśnienia i uzupełnienia w sposób wyczerpujący rozwieją Państwa wątpliwości w kontekście przygotowywanej analizy weryfikacyjnej oraz, w dalszej kolejności, rekomendacji refundacyjnej dla leku TEZSPIRE (tezepelumab). W razie jakichkolwiek pytań pozostajemy do dyspozycji.

Z wyrazami szacunku,

Krzysztof Kornas

Dyrektor ds. Refundacji i Rozwoju Rynku

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.