



## Rekomendacja nr 41/2021

z dnia 8 kwietnia 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie oceny leku Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku**

**Prezes Agencji** rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku, jako leków dostępnych w aptece na receptę,

pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu leku,

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu leku,



Ocena skuteczności wnioskowanej technologii została przeprowadzona na podstawie dwóch badań RCT bezpośrednio porównujących ocenianą technologię (indakaterol + glikopirionium bromek + mometazonu furoinian, MF/IND/GLY, produkt skojarzony w jednym inhalatorze) z schematem trójlekowym (flutikazon propionian/salmeterol + tiotropium, FP/SAL + TIO, w dawce 1000/100 + 5 µg/dobę, produkt skojarzony w dwóch inhalatorach) (badanie ARGON) oraz z terapią dwulekową (flutikazon propionian/salmeterol, FP/SAL, w dawce 1000/100 µg/dobę) (badanie IRIDIUM), które zostały przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS+LABA.

W badaniu ARGON wykazano, że terapia MF/IND/GLY jest nie gorsza od FP/SAL + TIO pod względem poprawy jakości życia pacjentów z astmą mierzoną kwestionariuszem AQLQ-S po 24 tyg. leczenia. Istotnie statystycznie różnice na korzyść MF/IND/GLY vs. FP/SAL+TIO odnotowano dla punktów końcowych dotyczących: odsetka pacjentów, którzy uzyskali minimalnie istotną klinicznie poprawę wyniku w kwestionariuszu AQLQ-S (poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej), jakości życia mierzonej kwestionariuszem SGRQ (różnica między grupami nie była jednak istotna klinicznie, za minimalną istotną klinicznie różnicę uznaje się zmianę punktacji o 4 pkt.), poprawy nasilenia objawów astmy mierzonej za pomocą kwestionariusza ACQ-7 oraz zmiany wszystkich ocenianych parametrów spirometrycznych, w tym t-FEV1, FVC, FEF25-75% oraz poranny/wieczorny PEF.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią MF/IND/GLY i FP/SAL+TIO po 24 tygodniach terapii w zakresie: odsetka pacjentów, którzy uzyskali minimalnie istotną klinicznie poprawę nasilenia objawów astmy mierzonej kwestionariuszem ACQ-7 oraz średniej rocznej częstości występowania zaostrzeń (z wyjątkiem zdarzeń określonych jako umiarkowane, które rzadziej raportowano u pacjentów otrzymujących MF/IND/GLY).

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

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

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

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

Odnalezione wytyczne kliniczne u pacjentów z astmą, w przypadku braku osiągnięcia odpowiedniej kontroli choroby pomimo stosowania wysokich dawek ICS-LABA zalecają zastosowanie terapii dodatkowych (tiotropium, teofilina, leki przeciwleukotrienowe azytromycyna), leków biologicznych (omalizumab, mepolizumabu reslizumab, benralizumabu) oraz dodanie do terapii doustnych kortykosteroidów.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej dla porównania wnioskowanej technologii z terapią trójlekową, koszt stosowania produktu Enerzair Breezhaler w przyjętym horyzoncie czasowym

Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z terapią dwulekową wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Enerzair Breezhaler w miejsce terapii ICS/LABA jest

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała

Należy podkreślić, że z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię oparte na danych sprzedażowych i zagranicznych publikacjach oraz na opiniach eksperckich, przeprowadzone oszacowania obarczone są niepewnością.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu leku,

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 114 mcg + 46 mcg + 136 mcg, 30, kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421044596, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE],

we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, [REDAKOWANE]

## Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 wnioskowane wskazanie zawiera się w kodzie: ICD-10: J45 - astma oskrzelowa.

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

Ze względu na etiologię wyróżnia się: astmę alergiczną – zewnątrzpochodną (jeśli udowodniono udział immunoglobuliny E w patogenezie astmy, jest ona określana mianem astmy IgE zależnej) oraz astmę niealergiczną – wewnątrzpochodną, w której nie udaje się wykryć udziału znanych alergenów i udziału swoistych IgE w wyzwalaniu objawów choroby.

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.

Klasyfikacji astmy ze względu na stopień nasilenia choroby dokonuje się retrospektywnie w zależności od poziomu leczenia wymaganego do kontrolowania objawów i zaostrzeń u pacjentów. Nasilenie astmy może się zmieniać na przestrzeni miesięcy i lat. W wytycznych Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 wyróżniono 3 poziomy nasilenia astmy: łagodną, umiarkowaną i ciężką, które do kontroli objawów choroby wymagają stosowania leczenia odpowiednio w: 1 - 2. stopniu, 3. stopniu oraz 4-5. stopniu.

- 1-2 stopień łagodny - astma dobrze kontrolowana za pomocą stosowanego doraźnie ICS-formoterol lub za pomocą leku podtrzymującego o niskiej intensywności, takiego jak: niska dawka ICS, LTRA lub kromony.
- 3 stopień umiarkowany - astma dobrze kontrolowana np. za pomocą niskiej dawki ICS-LABA.
- 4-5 stopień ciężki - astma, która pozostaje niekontrolowana pomimo maksymalnej optymalizacji leczenia, stosowania się do zaleceń lekarza oraz leczenia czynników przyczyniających się do występowania objawów choroby lub astma, charakteryzująca się pogorszeniem objawów astmy obserwowanym w momencie deeskalacji terapii wysokimi dawkami ICS-LABA.

- Astma niekontrolowana - charakteryzująca się słabą kontrolą objawów (konieczność częstego stosowania leczenia doraźnego, ograniczona aktywność, przebudzenia w nocy) i/lub astma z zaostrzeniami występującymi  $\geq 2$  razy na rok, które wymagają stosowania doustnych kortykosteroidów lub z ciężkimi zaostrzeniami występującymi  $\geq 1$  raz na rok, które wymagają hospitalizacji.

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

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

W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne u pacjentów z astmą, w przypadku braku osiągnięcia odpowiedniej kontroli choroby pomimo stosowania wysokich dawek ICS/LABA zalecają zastosowanie terapii dodatkowych tj.: tiotropium, teofilina, leki przeciwleukotrienowe (ang. leukotriene receptor antagonist, LTRA) oraz azytromycyna. Ponadto, u pacjentów po ocenie fenotypu i braku kontroli astmy przy stosowaniu leczenia 4. i 5. stopnia rekomendowane jest zastosowanie leków biologicznych: omalizumabu, mepolizumabu, reslizumabu i benralizumabu. Jako ostatnią opcję leczenia wytyczne wymieniają dodanie do terapii doustnych kortykosteroidów.

W opiniach ekspertów klinicznych jako opcje alternatywne dla wnioskowanej technologii wskazano: wysokie dawki ICS + LABA + LAMA; ICS + LABA + LTRA, ICS + LABA + LAMA + LTRA, wysokie dawki ICS/LABA, doustne glikokortykosteroidy oraz leczenie biologiczne.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy refundowanych jest szereg produktów leczniczych, zarówno w ramach refundacji aptecznej, jak i w ramach programu lekowego (Dz. URZ. Min. Zdr. 2021.12) obejmujących:

- preparaty jednoskładnikowe: ICS – budesonid, ciclesonidum, fluticasonum (lub fluticasoni propionas), mometasonum, LABA – formoterolum, salmeterolum, LTRA – montelukastum, ksantyny - theophyllinum, doustne kortykosteroidy (ang. oral corticosteroids, OCS) – prednisonum, prednisolonum, methylprednisolonum, triamcinolonum, SABA – fenoterolum, salbutamolum,
- dwuskładnikowe ICS/LABA: fluticasoni propionas + salmeterolum (FP/SAL), budesonidum + formoterolum lub formoteroli fumaras dihydricus (BUD/FORM) oraz beclometasonum + formoterolum (BDP/FORM),
- oraz leki biologiczne (omalizumabum, mepolizumabum, benralizumabum).

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

Wybór terapii trójlekowej FP/SAL + TIO (grupa ICS/LABA + LAMA) dostępnej w dwóch inhalatorach jako komparatora należy uznać za prawidłowy – zgodny z obecną praktyką kliniczną. Jednak w opinii Agencji wybór ten jest niepełny, gdyż oprócz FP/SAL obecnie w Polsce refundowane są również inne preparaty dwuskładnikowe ICS/LABA w wysokich dawkach tj. BUD/FORM oraz BDP/FORM, które można stosować w ramach terapii ICS/LABA + LAMA. Ponadto dostępne są również produkty umożliwiające stosowanie terapii trójlekowej ICS + LABA + LAMA z 3 inhalatorów. Należy również zaznaczyć, iż w analizach nie uwzględniono również możliwości zastosowania schematów zawierających LTRA, OCS czy teofilinę.

Wybór terapii dwulekowej FP/SAL w jednym podajniku (grupa ICS/LABA) jako komparatora dodatkowego uznano za zasadny, zwłaszcza celem uzasadnienia dla włączenia leku do nowej grupy limitowej. Ponadto, zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję zastosowanie wysokich dawek ICS/LABA stanowi opcję terapeutyczną w populacji docelowej. Niemniej, zdaniem Agencji komparatorami dla ocenianej interwencji powinny być wszystkie refundowane w analizowanym wskazaniu preparaty dwuskładnikowe z grupy ICS/LABA w wysokich dawkach tj. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM.

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

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

Z uwagi na powyższe, w opinii Agencji, w ramach analiz HTA należy uwzględnić możliwie najszersze spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym lub wyczerpująco udokumentować w oparciu o dowody naukowe założenia o ich porównywalności.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Oceniany produkt leczniczy Enerzair Breezhaler jest skojarzeniem indakaterolu [długo działającego agonisty receptora beta2-adrenergicznego (ang. long-acting beta2-adrenergic agonist, LABA)], glikopironium [długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (ang. long-acting muscarinic receptor antagonist, LAMA)] i mometazonu furoinianu [syntetycznego kortykosteroidu wziewnego (ang. inhaled synthetic corticosteroid, ICS)].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) lek jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniu:

- leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem (LABA) i kortykosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Enerzair Breezhaler.

### **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.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania randomizowane bezpośrednio porównujące produkt Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium + mometazonu fuoinina, MF/IND/GLY) z wybranymi komparatorami, tj. FP/SAL + TIO (propionian flutykazonu /salmeterol + tiotropium) oraz FP/SAL (propionian flutykazonu /salmeterol) w populacji dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą średnich lub wysokich dawek ICS+LABA:

- ARGON - NCT03158311 (publikacje pełnotekstowe: Gessner 2020, Gessner 2020a) – badanie RCT, fazy IIIb, wielośrodkowe, randomizowane, częściowo zaślepione oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MF/IND/GLY (160/150/50 µg/dobę) w porównaniu do FLU/SAL+TIO (1000/100 + 5 µg/dobę). Hipoteza badawcza: *non - inferiority* dla I-rzędowego punktu końcowego, dla pozostałych punktów końcowych *superiority*. Liczba pacjentów: N=951, w tym interwencja MF/IND/GLY: N=476, komparator FP/SAL+TIO: N=475. Okres obserwacji: 27 tyg., w tym faza run-in: 2 tyg., faza interwencji: 24 tyg., faza follow-up: 1 tyg. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała niejasne ryzyko w domenach zaślepienie badaczy i pacjentów i zaślepienie oceny efektów oraz niskie ryzyko w pozostałych ocenianych domenach.
- IRIDIUM - NCT02571777 (publikacje pełnotekstowe: Kerstjens 2020) - badanie RCT, fazy IIIb, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MF/IND/GLY w porównaniu do MF/IND (160/150/50 µg/dobę) oraz FP/SAL (1000/100 µg/dobę). Hipoteza badania: *superiority*. Liczba pacjentów: N=1 237, w tym interwencja MF/IND/GLY: N=619, komparator FP/SAL: N=618. Okres obserwacji: 58 tyg., w tym faza run-in: 2 tyg., faza interwencji: 52 tyg., faza follow-up: 30 dni. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała niskie ryzyko we wszystkich ocenianych domenach.

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniach włączonych do analizy wykorzystano następujące skale medyczne:

- AQLQ-S – ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire). Kwestionariusz składający się z 32 pytań dotyczących jakości życia z astmą, przeznaczony do pomiaru zaburzeń czynnościowych w astmie. Każde pytanie oceniane jest w 7-punktowej skali – 1 całkowicie ograniczona aktywność/problemy przez cały czas; 7 – brak ograniczeń w aktywności/brak problemów, na podstawie doświadczeń z ostatnich 2 tygodni. Ogólny wynik AQLQ-S to średnia z odpowiedzi na wszystkie 32 pytania. Im wyższy wynik tym mniejsze nasilenie objawów. Za minimalną istotną klinicznie różnicę uznaje się zmianę punktacji o 0,5 pkt. dla wyniku ogółem i w poszczególnych domenach.
- ACQ-7, ACQ-5 – Kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. Asthma Control Questionnaire), składający się z 7 pytań (5 dotyczących oceny objawów, 1 dotyczący stosowania terapii ratunkowej oraz 1 dotyczący FEV1). Pytania 1–5 ocenia się w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza całkowitą kontrolę objawów, natomiast 6 – całkowity

brak kontroli. Pytanie 6 oceniane jest w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza brak stosowania terapii ratunkowej, natomiast 6 – >16 zainhalowań terapii ratunkowej przez większość dni. Pytanie 7 - ocena badaczy w oparciu o badanie spirometryczne. ACQ-5 – Stanowi skrócony kwestionariusz ACQ-7. Kwestionariusz składa się z 5 pytań i ocenia: nocne wybudzenia, ograniczenie aktywności, występowanie porannych objawów, spłycenie oddechu i świsły wydechowe. Obniżenie wyniku ACQ o  $\geq 0,5$  pkt. względem wartości wyjściowej (spadek o  $\geq 0,5$  pkt.) uznawany jest za minimalną istotną klinicznie różnicę (MCID).

- SGRQ (ang. St George's Respiratory Questionnaire) - Kwestionariusz składa się z 40 pytań w trzech domenach: objawy, aktywności i wpływ na życie, wynik mieści się w zakresie 0–100 (0 – wysoka jakość życia; 100 – niska jakość życia). Im niższy wynik tym wyższa jakość życia. Za minimalną istotną klinicznie różnicę uznaje się zmianę punktacji o 4 pkt. dla wyniku ogółem.

W ocenie zastosowano następujące parametry statystyczne:

- HR – hazard względny (ang. hazard ratio),
- OR – iloraz szans (ang. odds ratio),
- RD – różnica ryzyk (ang. risk difference),
- MD – różnica średnich (ang. mean difference).

#### Skuteczność

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

Zgodnie z wynikami badania dla poszczególnych punktów końcowych odnotowano:

- Jakość życia

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



Biorąc pod uwagę wyniki raportowane w populacji ogólnej badania wykazano również istotnie statystycznie większą o 33% szansę uzyskiwania minimalnie istotnej klinicznie poprawy wyniku w kwestionariuszu AQLQ-S (poprawa o  $\geq 0,5$  pkt względem wartości wyjściowej) w grupie MF/IND/GLY (73% pacjentów) w porównaniu do grupy FP/SAL + TIO (68% pacjentów) [OR=1,33 (95% CI: 1,03; 1,70),  $p=0,01$ ].

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

- Zaostrzenia astmy

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MF/IND/GLY i FP/SAL + TIO w zakresie średniej rocznej częstości występowania zaostrzeń, z wyjątkiem zdarzeń określonych jako umiarkowane, których średnia częstość występowania była istotnie



statystycznie niższa u pacjentów otrzymujących MF/IND/GLY [Rate ratio= 0,57 (95% CI: 0,33; 0,98), p=0,042].

- Czynność płuc

Na podstawie danych raportowanych w populacji ogólnej badania, wykazano istotnie statystycznie większą poprawę wszystkich ocenianych parametrów spirometrycznych [natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. Forced Expiratory Volume, t-FEV1), natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity, FVC), wskaźnik przepływowy FEF25-75%, poranny/wieczorny szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow, PEF)] w grupie stosującej MF/IND/GLY w porównaniu z grupą FP/SAL + TIO w 24 tyg. okresie leczenia.



- Kontrola objawów astmy

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

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, którzy uzyskali minimalnie istotną klinicznie poprawę wyniku w kwestionariuszu ACQ-7.

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

Zgodnie z wynikami dla poszczególnych punktów końcowych raportowano:

- Jakość życia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S między grupami MF/IND/GLY vs. FP/SAL + TIO po 52 tyg. leczenia.

- Zaostrzenia astmy

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

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

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami pod względem czasu do wystąpienia pierwszej hospitalizacji między grupami oraz czasu do zaprzestania leczenia z powodu zaostrzenia.

- Czynność płuc i kontrola objawów

W populacji ogólnej analizowanej w badaniu IRIDIUM, raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść MF/IND/GLY vs. FP/SAL w zakresie poprawy wszystkich ocenianych parametrów spirometrycznych (t-FEV1, poranny/wieczorny PEF, t-FVC, FEF<sub>25-75%</sub>) zarówno w 26 tyg., jak i 52 tyg. leczenia.

- **Kontrola objawów astmy**

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

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

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

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

W pozostałych ocenianych punktach końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

### **Bezpieczeństwo**

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

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

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

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

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

W niniejszej analizie przedstawiono również poszczególne AE, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup. Wśród powyższych poszczególnych zdarzeń nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowaną terapią, a komparatorem dla: zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, zapalenia oskrzeli i bakteryjnej infekcji górnych dróg oddechowych.

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

#### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

##### *Analiza wyników efektywności praktycznej*

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej.

##### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL Enerzair Breezhaler :

- najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w okresie 52 tygodni były: astma (zaostrzenie) (41,8%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (10,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (5,6%) i ból głowy (4,2%),
- do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą: zapalenie błony śluzowej, astma (zaostrzenie),
- do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydoza (jamy ustnej, kandydoza części ustnej gardła), zakażenia układu moczowego (bezbójawowy bakteriomocz, bakteriomocz, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie cewki moczowej, zakażenie układu moczowego, wirusowe zakażenie układu moczowego), nadwrażliwość (osutka polekowa, nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość, wysypka, wysypka ze świądem, pokrzywka), ból głowy (ból głowy, napięciowy ból głowy), tachykardia (tachykardia zatokowa, tachykardia nadkomorowa, tachykardia), ból jamy ustnej i gardła (odynofagia, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, podrażnienie gardła), kaszel, dysfonia, zapalenie żołądka i jelit (przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie żołądka i jelit, stan zapalny w obrębie żołądka i jelit), bóle mięśniowo-szkieletowe (ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi), skurcze mięśni i gorączka.

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) nie odnaleziono danych dotyczących zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym Enerzair Breezhaler.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL, Europejska Agencja Leków - EMA, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków - FDA) nie odnaleziono komunikatów odnoszących się do wnioskowanej technologii.

##### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

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

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



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

- W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono porównania z innymi adekwatnymi komparatorami. Nie przedstawiono również dowodów naukowych, które wskazywałyby na porównywalną skuteczność FP/SAL + TIO, BUD/FORM + TIO i BDP/FORM + TIO, co potwierdziłoby zasadność wyboru FP/SAL+TIO jako terapii reprezentatywnej dla grupy ICS/LABA +LAMA.

Należy zauważyć, iż w przypadku analizy dostarczonej do kanadyjskiej agencji Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, data publikacji raportu: styczeń 2021 r.) wnioskodawca przedstawił analizę wykonalności porównania pośredniego techniką metaanalizy sieciowej (ang. network meta-analysis, NMA) pomiędzy MF/IND/GLY, a innymi terapiami złożonymi dwu- lub trzyskładnikowymi w leczeniu pacjentów z niekontrolowaną astmą. Wnioski płynące ze wstępnej analizy wskazały, iż z powodu znacznej heterogeniczności badań, przede wszystkim pod względem populacji, czasu trwania badań i różnych definicji zaostżeń, nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy sieciowej.

- Nie przedstawiono definicji dla części punktów końcowych ocenianych w badaniach (np.: definicji zainhalowania terapii ratunkowej oraz ACQ-5 w badaniu IRIDIUM).
- Wnioskodawca znaczną część wyników zaczerpnął ze źródeł niestanowiących publikację pełnotekstowe (w tym raportu Novartis, raportów: EU-CTR 2017-000136-34 i EU-CTR 2015-002899-25), które nie podlegały ocenie peer review. Dodatkowo wnioskodawca w analizie nie wskazał dokładnych źródeł danych, co utrudniło weryfikację przedstawionych wyników.



- Nie zidentyfikowano badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, zatem nie jest możliwa długookresowa ocena wnioskowanej technologii.

### **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 155 514 zł (3 x 51 838 zł)*

*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.*

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu Enerzair Breezhaler (mometazon furoininan / indakaterol / glikopironium, MF/IND/GLY) stosowanego w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta_2$ -mimetykiem (LABA) i korytkosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku. Dla porównania MF/IND/GLY z wysokimi dawkami ICS/LABA stosowanymi w połączeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych LAMA (ICS/LABA + LAMA) zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis, CMA). Natomiast w celu porównania MF/IND/GLY z terapią wysokimi dawkami ICS/LABA przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis, CUA).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) i perspektywa wspólnej (NFZ+pacjent),
- horyzont czasowy dożywotni (50-letni),
- uwzględnienie bezpośrednich kosztów medycznych tj. kosztów leków.

#### Analiza minimalizacji kosztów (CMA) - porównanie Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA + LAMA (CMA)

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

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

Analiza kosztów użyteczności (CUA) - porównanie Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA (CUA)

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

Oszacowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto produktu Enerzair Breezhaler, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia terapii ICS/LABA przez terapię lekiem Enerzair Breezhaler jest równy wysokości progu (155 514 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Ww. ceny są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Natomiast ceny progowe obliczone w odniesieniu do najtańszego produktu ICS/LABA (Asaris, który wyznacza podstawę limitu grupy 199.3) wynoszą odpowiednio [redacted] [redacted] z perspektywy wspólnej.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, testując 14 alternatywnych scenariuszy odnoszących się m.in. do krótszego, 1-roczy horyzontu czasowego; braku dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych; kosztów terapii ICS/LABA wyznaczonych dla minimalnych i maksymalnych dziennych dawek; kosztów komparatorów przyjętych jako koszt preparatów FP/SAL i FP/SAL+TIO oraz całości kosztu preparatów LAMA przyjętych jak dla ogółu pacjentów z POChP (30% odpłatność) lub jak dla pacjentów z ciężką POChP (ryczałt).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości dla porównania z wysokimi dawkami ICS/LABA (analiza CUA).

[redacted]

[redacted]

### Ograniczenia

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

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

### **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 2020 r., poz. 357, 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 związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad terapią ICS/LABA + LAMA w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził obliczenia ceny produktu leczniczego Enerzair Breezhaler względem najtańszego preparatu z grupy ICS/LABA (Asaris, który wyznacza podstawę limitu grupy 199.3) w skojarzeniu z TIO. Oszacowane ceny zbytu netto były od wnioskowanych cen zbytu netto i wynosiły odpowiednio PLN z perspektywy NFZ i PLN z perspektywy wspólnej.

### **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.

Analizę wpływu na budżet (AWB) w przypadku podjęcia decyzji dotyczącej wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Enerzair Breezhaler w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) w dwuletnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2022 do 31 grudnia 2023 roku). Uwzględniono koszty leków oraz koszty leczenia zaostrzeń astmy. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

[redacted]

W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, w której testowano zmienność parametrów tj.: liczebność populacji docelowej, stopień zastępowania leczenia standardowego (ang. Standard of Care, SoC) przez Enerzair Breezhaler, koszty SoC, koszty leczenia zaostrzeń astmy oraz odsetek pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy wśród leczonych wysokimi dawkami ICS/LABA.

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca oszacowania populacji docelowej, które oparto m.in. na danych raportowanych przez NFZ, danych literaturowych (w tym zagranicznych) oraz na opiniach ekspertów. Uzyskane przez Agencję dane NFZ dotyczące liczby dorosłych pacjentów z astmą realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA w dawce wysokiej ICS są zbliżone do danych uwzględnionych przez wnioskodawcę. Niemniej kumulacja danych pochodzących z różnych



źródeł, dostępnych w różnych jednostkach (liczba pacjentów i liczba zrefundowanych dziennych dawek leków) oraz konieczność przyjęcia w ramach wykonywanych oszacowań założeń i uproszczeń wpływają na wzrost niepewności uzyskanych wyników. Według ekspertów ankietowanych przez Agencję populacja docelowa może znajdować się w zakresie 6,5 tys. – 154 tys. osób, co charakteryzuje się dużą rozbieżnością. Mając na uwadze powyższe oraz ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących liczby chorych z analizowanym wskazaniem, weryfikacja oszacowań wnioskodawcy jest utrudniona.

W obliczeniach AWB jako komparatory dla wnioskowanej technologii przyjęto różne schematy terapeutyczne zdefiniowane jako wysokie dawki ICS + LABA ± terapie *add-on.*, które analizowano łącznie jako leczenie standardowe, SoC (Standard of Care)

Jednocześnie w analizie klinicznej jako komparatory przyjęto jedynie dwa schematy: FP/SAL w wysokich dawkach + TIO (komparator główny) oraz FP/SAL w wysokich dawkach (komparator dodatkowy). Natomiast w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy dokonano porównania kosztów wnioskowanej interwencji ze średnim kosztem wszystkich skojarzeń ICS/LABA + LAMA łącznie (w tym schematów z FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM). Podobnie w przypadku komparatora dodatkowego, gdzie porównanie przeprowadzono wobec średniego kosztu wszystkich obecnie refundowanych produktów ICS/LABA w wysokich dawkach. Tym samym brak jest spójności założeń dotyczących struktury i zmian w analizowanym rynku leków z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej.

Należy także podkreślić, iż założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały w znacznej mierze oparte na danych przekazanych w opiniach eksperckich, co także wpływa na niepewność przeprowadzonych oszacowań.

## 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.*

Podsumowując, rozwiązanie zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej umożliwia wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego, w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z refundacją produktu Enerzair.

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne PTA 2019, 2020 (polskie)
- Global Initiative for Asthma GINA 2020 (międzynarodowe)
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2021 (brytyjskie)
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network BTS/SIGN 2019 (brytyjskie)

- European Respiratory Society/American Thoracic Society ERS/ATS 2019 (europejskie/amerykańskie).

Podsumowując, w wytycznych wskazuje się, że w przypadku braku osiągnięcia odpowiedniej kontroli choroby pomimo stosowania wysokich dawek ICS-LABA zalecanie jest zastosowanie terapii dodatkowych takich jak: tiotropium (wytyczne NICE 2021, GINA 2020, PTA 2019, BTS/SIGN 2019, ERS/ATS 2019), teofilina (NICE 2021, BTS/SIGN 2019), leki przeciwleukotrienowe (ang. Leukotriene receptor antagonist, LTRA), jeśli nie wdrożono wcześniej (wytyczne BTS/SIGN 2019) oraz azytromycyna (GINA 2020). Ponadto, u pacjentów po ocenie fenotypu i braku kontroli astmy przy stosowaniu leczenia 4. i 5. stopnia rekomendowane jest zastosowanie leków biologicznych tj. omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab (GINA 2020, PTA 2019, ERS/ATS 2019, BTS/SIGN 2019) lub dupilumab (GINA 2020, ERS/ATS 2019).

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Enerzair Breezhaler w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym  $\beta$ 2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, w tym:

3 rekomendacje pozytywne

- Haute Autorité de Santé HAS 2021 – w uzasadnieniu wskazano, że powodem wydania pozytywnej rekomendacji jest znacząca korzyść ze stosowania leku Enerzair Breezhaler,
- Zorginstituut Nederland ZIN 2020 – zarekomendowano refundację produktu Enerzair Breezhaler w ramach pakietu podstawowego. Wskazano, że proponowana cena Enerzair Breezhaler jako terapii skojarzonej jest niższa od ceny poszczególnych substancji czynnych łącznie,
- National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2020 – w uzasadnieniu nie przedstawiono szczegółowych informacji o warunkach refundacji.

1 pozytywną warunkowo

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2021 – w uzasadnieniu wskazano, że koszt leczenia indakaterolem/glikopironium/furoinianem mometazonu nie powinien przekraczać kosztu najtańszego obecnie refundowanego schematu uwzględniającego ICS w średniej lub dużej dawce, LABA oraz LAMA, stosowanych odrębnie lub produktach złożonych.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.01.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1374.2020), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 114 mcg + 46 mcg + 136 mcg, 30, kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421044596, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego

leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku, 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 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 41/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku w sprawie oceny leku Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku w sprawie oceny leku Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.
2. Raport nr OT.4230.3.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium bromek + mometazonu furoinian) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta2-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku”. Data ukończenia: 25 marca 2021 r.