



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Fostex Nexthaler
(beklometazon i formoterol)
we wskazaniu: astma
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-40/2014

Data ukończenia: 28 listopada 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorcy - wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nazwa przedsiębiorcy- wnioskodawcy).

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>ACQ – (ang. Asthma Control Questionnaire) kwestionariusz kontroli astmy</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AKL – analiza kliniczna wnioskodawcy</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>BDP – (ang. <i>beclomethasone dipropionate</i>) dipropionian beklometazonu</p> <p>BTS/SIGN – British Thoracic Society/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>CADTH – The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>CRD – Centre for Reviews and Dissemination</p> <p>DBP – (ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>) ciśnienie rozkurczowe</p> <p>DDD – (ang. <i>defined daily dose</i>) dobowy dawka leku</p> <p>DPI – (ang. <i>Dry Powder Inhaler</i>) inhalator z proszkiem</p> <p>ECAP – Epidemiologia Chorób Alergicznych</p> <p>EFTA – (ang. <i>European Free Trade Association</i>) Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu</p> <p>EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków</p> <p>FDA – (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja Żywności i Leków</p> <p>FEF25-75% – (ang. <i>forced expiratory flow between 25 and 75 percent of FVC - forced vital capacity</i>) przepływ w środku natężonego wydechu</p> <p>FEV1 – (ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>) natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa</p> <p>FVC – (ang. <i>forced vital capacity</i>) natężona pojemność życiowa</p> <p>GINA – (ang. <i>Global Initiative for Asthma</i>) Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczenia Astmy</p> <p>GKS – glikokortykosteroidy</p> <p>HAS – Haute Autorite de Sante</p> <p>IgE – immunoglobuliny E</p> <p>IS – istotne statystycznie</p> <p>ITT - (ang. <i>intention-to-treat</i>) zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>JCSI – Institute for Clinical Systems Implement</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>LABA – (ang. <i>Long Acting Beta Agonist</i>) długodziałające leki będące agonistami receptorów β2-adrenergicznych mITT</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MD – (ang. <i>mean difference</i>) średnia różnica</p> <p>mITT – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia</p> <p>na – (ang. <i>not applicable</i>) nie dotyczy</p> <p>NCCHTA – National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</p> <p>NEXT DPI – NEXThaler Dry Powder Inhaler</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NHLBI – National Heart, Lung, and Blood Institute</p> <p>NHMRC – National Health and Medical Research Council</p> <p>NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence</p>

NNT – (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

ns – nie istotne

OR – (ang. *odds ratio*) iloraz szans

PEF – (ang. *peak expiratory flow*) szczytowy przepływ wydechowy

pMDI – (ang. *pressurized metered dose inhalers*) inhalator ciśnieniowy z dozownikiem

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

PTChP – Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc

R – ryczałt

RCT – (ang. *randomized controlled trial*) randomizowane badanie kliniczne

RD – (ang. *risk difference*) różnica ryzyka

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SABA – (ang. *Short Acting Beta Agonist*) krótko działające leki będące agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych

SBP – (ang. *Systolic Blood Pressure*) skurczowe ciśnienie krwi

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SD – (and. *standard deviation*) odchylenie standardowe

SE – (and. *standard error*) błąd standardowy

SMC – Scottish Medicines Consortium

TEAEs – (ang. *treatment emergent adverse events*) zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UE – Unia Europejska

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VA/DoD – Department of Veteran Affairs, Department of Defense

wGKS – wziewne glikokortykosteroidy

WHO – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

WMD – (ang. *weighted mean difference*) średnia ważona różnic

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Wnioskowana technologia medyczna	11
2.5. Problem zdrowotny.....	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	22
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	22
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	27
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	38
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	38
4. Ocena analizy ekonomicznej	41
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	43
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	45
4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	46
4.4.4. Obliczenia własne Agencji.....	46
4.5. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	48
5. Ocena analizy wpływu na budżet	50
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	54

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	54
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	57
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	58
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	59
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	59
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	59
9.1. Rekomendacje kliniczne	59
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	59
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	60
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	61
11. Opinie ekspertów.....	63
12. Kluczowe informacje i wnioski	65
13. Źródła.....	70
13.1. Piśmiennictwo.....	70
14. Załączniki	71

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

10.10.2014
MZ-PLR-4610-53(1)/MR/14

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Fostex Naxthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus), proszek do inhalacji, 100 mikrogramów/dawkę + 6 mikrogramów/dawkę, 120 dawek, EAN 5909991037031

Wnioskowane wskazanie:

- Astma

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30% limitu finansowania
(pierwotnie wnioskodawca wnosił o odpłatność ryczałtową)

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Fostex Nexthaler, 120 dawek –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Chiesi Poland Sp. z o. o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Chiesi Pharmaceuticals GmbH Austria

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus

- Formodual- Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Niemcy
- Fostex* - Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Niemcy

Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus

- Symbicort Turbuhaler* - AstraZeneca AB, SZWECJA
- BiResp Spiromax - TEVA PHARMA B.V., HOLANDIA
- Bufomix Easyhaler - ORION CORPORATION, FINLANDIA
- DuoResp Spiromax - TEVA PHARMA B.V., HOLANDIA
- Orest Easyhaler - ORION CORPORATION, FINLANDIA

Fluticasoni propionas + Salmeterolum

- Asaris* - POLFARMEX S.A., POLSKA
- Salmeson - ELPEN PHARMACEUTICAL CO. INC., GRECJA
- Salmex* - CELON PHARMA S.A., POLSKA
- Seretide Dysk 100* – GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA
- Seretide Dysk 250* - GLAXO GROUP LTD., WIELKA BRYTANIA
- Seretide Dysk 500* - GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA
- Seretide 125* - GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA

*produkty refundowane, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 r

Źródło: Ministerstwo Zdrowia – Informator o lekach: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> data dostępu 24.11.2014 r.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego **Fostex Nexthaler** (*beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus*), proszek do inhalacji, 100 mikrogramów/dawkę + 6 mikrogramów/dawkę, 120 dawek, EAN 5909991037031, w ramach leków dostępnych w aptecę na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym, tj. **astma**, został przekazany do AOTM dnia 10 października 2014 r. (data wpływu do Agencji 13 października 2014 r.) pismem znak MZ-PLR-4610-53(1)/MR/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDACTED] *Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerazol, Fostex®) w leczeniu astmy, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, wrzesień 2014;*
- [REDACTED] *Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerazol, Fostex®) w leczeniu astmy, Analiza kliniczna, Warszawa, wrzesień 2014;*
- [REDACTED] *Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerazol, Fostex®) w leczeniu astmy, Analiza minimalizacji kosztów, Warszawa, wrzesień 2014;*
- [REDACTED] *Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerazol, Fostex®) w leczeniu astmy, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa, wrzesień 2014;*

Pismem z dnia 10 października 2014 r., znak AOTM-OT-4350-40(4)/MPa/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 30 października 2014 r., znak MZ-PLR-4610-53(2)/MR/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Chiesi Poland Sp. z o. o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 14 listopada 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-53(3)/MR/14, przekazujące uzupełnienia analizy względem wymagań minimalnych firmy Chiesi Poland Sp. z o. o., wraz z kompletem zaktualizowanych analiz farmakoekonomicznych.

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA w ocenie Agencji spełniały częściowo wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. W tabeli poniżej przedstawiono komentarz Agencji do każdego z wymagań i odniesiono się do potencjalnych braków i nieścisłości.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Brak współczynników epidemiologicznych dotyczących zapadalności na astmę	NIE	Wnioskodawca poszerzył opis problemu zdrowotnego o liczebność populacji docelowej, oszacowanej w oparciu o liczbę zrefundowanych DDD leków na astmę.
Kryterium włączenia i wykluczenia przeglądów systematycznych do AKL jest niezgodne z pod względem komparatorów	TAK	Brak uwag.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Błędny opis procesu selekcji badań w AKL – niezgodna liczba publikacji odnalezionych oraz włączonych i wykluczonych z analizy.	TAK	Brak uwag.
Brak wyszczególnienia założeń o uwzględnieniu 30 DDD w opakowaniu leku Fostex Nexthaler, podczas gdy zgodnie z zapisami art. 5 ustawy o refundacji „W przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń, o których mowa w art. 4, 6, 7, 9 i art. 13–15, przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD.” Tym samym do obliczeń analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet należało przyjąć wartość 15 DDD w opakowaniu wnioskowanego leku Fostex Nexthaler.	TAK	Brak uwag. Szczegółowe omówienie sposobu wyznaczania cen detalicznych leku oraz limitu finansowania omówiono w rozdziale analizy ekonomicznej 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy
<p>W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji AE nie zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zestawień kosztów i wyników zdrowotnych dla wszystkich komparatorów, które będą zastępowane przez wnioskowaną technologię medyczną b) oszacowania ilorazu kosztu stosowania każdej z refundowanych technologii opcjonalnych c) kalkulacji ceny progowej zbytu netto wyznaczonej względem technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku CUR 	NIE	<p>Wnioskodawca odnosząc się do uwagi Agencji, wyjaśnił, że „...ze względu na obecność tych samych substancji czynnych w tych samych dawkach w preparacie Fostex Nexthaler oraz preparacie Fostex (beklometazon w dawce 100 µg i formoterol w dawce 6 µg), podstawowym komparatorem dla preparatu <u>Fostex Nexthaler jest beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego – preparat Fostex.</u></p> <p>Mając na uwadze konieczność dążenia w oszacowaniach do wyniku najbardziej zbliżonego do stanu rzeczywistego po wprowadzeniu finansowania preparatu Fostex Nexthaler, w analizie wpływu na budżet zastosowano szersze podejście analityczne uwzględniające wszystkie preparaty z grupy 199.2, zakładając przy tym wszystkie potencjalne możliwości przejmowania rynku, przy czym należy podkreślić, że w scenariuszu nowym głównym lekiem zastępowanym przez Fostex Nexthaler jest preparat Fostex”.</p> <p>Agencja podziela opinię wnioskodawcy odnośnie zasadności wybranego komparatora, zarówno pod względem technologii opcjonalnej najczęściej stosowanej w danym wskazaniu jak również, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez technologię wnioskowaną.</p> <p>Szczegółowy komentarz odnośnie wyboru komparatorów w analizie wnioskodawcy zamieszczono w rozdz. 3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.</p> <p>Niemniej jednak, biorąc pod uwagę zachodzenie okoliczności określonych w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, zgodnie z którymi cena progowa musi zostać wyznaczona tak, aby koszt stosowania wnioskowanego leku nie był wyższy niż koszt stosowania leku dotychczas refundowanego w danym wskazaniu, o najkorzystniejszym współczynniku CUR, w analizie ekonomicznej Agencja przeprowadziła stosowane obliczenia własne (patrz rozdz. 4.4.4 Obliczenia własne Agencji).</p>

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Beklometazon w połączeniu z formoterolem nie stanowił dotychczas przedmiotu obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tylko propionian flutykazonu z salmeterolem oraz budezonid z formoterolem jako technologie alternatywne stanowiły dotychczas przedmiot opinii Rady Przejrzystości. Beklometazon z formoterolem i flutikazon z salmeterolem nie były przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości.

W poniższej tabeli zestawiono dotychczas wydane opinie.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/Uchwała RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
Propionian flutykazonu z salmeterolem; wziewny glikokortykosteroid i długo działający β2-mimetyk			
Finansowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków	Uchwała nr 49/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających β-2-mimetyków poprzez umieszczenie w wykazie leków refundowanych, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek kombinowany Seretide może być stosowany w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi preparatami propionian flutykazonu i salmeterol u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających β-2- mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do obu leków stosowanych osobno (w postaci kolejnych inhalacji). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest większy komfort pacjenta.</p>	Brak
Budezonid z formoterolem; wziewny glikokortykosteroid i sympatykomimetyk			
Finansowanie leku budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler) w leczeniu astmy oskrzelowej	Uchwała 6/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler) w leczeniu astmy u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek kombinowany Symbicort Turbuhaler może być stosowany w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi lekami Symbicort i Turbuhaler u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających β2- mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do obu leków stosowanych osobno (w postaci kolejnych inhalacji). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta.</p>	Brak

Zródło: Raport AOTM-OT-0266; Uchwała nr 49/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.

2.4. Wnioskowana technologia medyczna

2.5. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Astmę klasyfikuje się ze względu na:

- 1) etiologię

- alergiczną,
 - niealergiczną,
- 2) stopień kontroli choroby – istotny przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych,
3) ciężkość choroby.

Tabela 3. Podział astmy ze względu na stopień kontroli choroby (Szczeklik 2014).

Kryterium	Stopnie kontroli astmy		
	Astma dobrze kontrolowana muszą być spełnione wszystkie kryteria	Astma częściowo kontrolowana musi być spełnione 1 lub 2 kryteria	Astma niekontrolowana
Objawy dzienne	nie częściej niż 2 razy w tygodniu	częściej niż 2 razy w tygodniu	≥3 kryteria astmy częściowo kontrolowanej
Objawy nocne, przebudzenie	nie występuje	występuje	
Potrzeba leczenia doraźnego (nie dotyczy zapobiegawczego przyjmowania leku przed wysiłkiem fizycznym)	nie częściej niż 2 razy w tygodniu	częściej niż 2 razy w tygodniu	
Ograniczenie aktywności życiowej	nie występuje	występuje	

Epidemiologia

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Szacuje się, że chorobowość w dorosłej populacji waha się od 1-18%, przy czym istnieją różnice pomiędzy poszczególnymi krajami. W Polsce chorobowość kształtuje się na poziomie ok. 5,4%.

W oparciu o wyniki ogólnopolskiego badania epidemiologicznego *ECAP* (przeprowadzonego w latach 2006-2008) częstość występowania astmy w Polsce oszacowano na 11% w grupie wiekowej 6-7 lat, 11% w grupie 13-14 lat oraz 9% w grupie dorosłych. Stwierdzono częstsze występowanie astmy w mieście niż na wsi oraz częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Wg danych literaturowych, współczynnik śmiertelności w Polsce z powodu astmy wynosi od 5 do 10% na 10 tys. chorych i jest to jeden z najwyższych wskaźników w Europie.

Przewlekły stan zapalny oskrzeli (przede wszystkim nacieki eozynofilów, mastocytów, limfocytów T) powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Przyczyny ograniczonego przepływu powietrza:

- a) skurcz mięśni gładkich oskrzeli,
- b) obrzęk błony śluzowej oskrzeli,
- c) tworze czopów śluzowych,
- d) przebudowa oskrzeli.

Główne czynniki ryzyka zachorowania na astmę:

- a) czynniki osobnicze (predyspozycje genetyczne, płeć żeńska u dorosłych oraz płeć męska u dzieci, rasa czarna, otyłość),
- b) czynniki środowiskowe (alergeny, czynniki zawodowe o działaniu uczulającym, dym tytoniowy, wirusowe zakażenia układu oddechowego, środowisko życia, status ekonomiczno-społeczny, dieta).

Do czynników wyzwalających napady i zaostrzenia astmy lub powodujących ich utrzymywanie się zaliczane są: alergeny, zanieczyszczenia powietrza, zakażenia układu oddechowego, wysiłek fizyczny, bardzo silne emocje, zmiany pogody, szczególnie pokarmy (w tym dodatki do żywności), leki (β -blokery, kwas acetylosalicylowy i niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne), dym tytoniowy.

Obraz kliniczny

Objawy astmy mają zmienne nasilenie. Do objawów podmiotowych zalicza się: duszność, głównie wydechową o charakterze napadowym, duszność odczuwaną jako ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, suchy kaszel, a w przypadku astmy alergicznej współwystępowanie innych chorób np. nieżyt nosa. W okresie objawowym stwierdza się: świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), furczenia, wydłużony wydech.

Diagnostyka

Na rozpoznanie astmy składają się:

- wywiad;
- objawy przedmiotowe (jeśli występują);

- zaobserwowanie w badaniach pomocniczych: zmniejszonego PEF lub zwiększonej dobowej zmienności PEF, odwracalnej obturacji płuc albo - w przypadku braku obturacji - nadreaktywności oskrzeli w spirometrycznej próbie prowokacyjnej.

Leczenie i cele leczenia

Cele leczenia astmy:

- a) osiągnięcie i utrzymanie kontroli choroby,
- b) utrzymanie normalnej aktywności życiowej pacjenta,
- c) utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie zbliżonym do prawidłowego,
- d) zapobieganie zaostrzeniom objawów,
- e) unikanie działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków przeciwastmatycznych,
- f) uniknięcie zgonu.

W przewlekłym leczeniu astmy stosuje się:

- a) leki kontrolujące astmę (przyjmowane regularnie, codziennie) - pozwalające uzyskać i utrzymywać kontrolę astmy przewlekłej głównie dzięki działaniu przeciwzapalnemu,
- b) leki doraźne (tzw. terapie ratunkowe) – stosowane w razie potrzeby, w celu szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli i jego objawów podmiotowych,
- c) dotatkowe metody leczenia stosowane u chorych na astmę ciężką.

Schemat wdrożonego leczenia powinien być uzależniony od aktualnego stopnia kontroli astmy oraz dotychczasowego leczenia. Wyróżnia się pięć stopni leczenia.

I stopień

- a) leczenie doraźne: szybko działający β -2-mimetyk wziewny,
- b) leczenie kontrolujące (przewlekłe) – można rozważyć terapię glikokortykosteroidami wziewnymi w małej dawce (lek II wyboru).

II stopień

- a) leczenie doraźne: szybko działający β -2-mimetyk wziewny,
- b) leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w małej dawce (I wyboru), antagonistą receptora leukotrienowego i teofilina w małej dawce (II wyboru).

III stopień

- a) leczenie doraźne: szybko działający β -2-mimetyk wziewny lub glikokortykosteroid w małej dawce + formoterol
- b) leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w małej dawce + długodziałający β -2-mimetyk wziewny (I wyboru), glikokortykosteroid wziewny w średniej lub dużej dawce, lub glikokortykosteroid wziewny w małej dawce + antagonistą receptora leukotrienowego, lub glikokortykosteroid wziewny w małej dawce + teofilina (II wybór).

IV stopień

- a) leczenie doraźne: szybko działający β -2-mimetyk wziewny lub glikokortykosteroid w małej dawce + formoterol
- b) leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w średniej lub dużej dawce + długodziałający β -2-mimetyk wziewny (I wyboru), glikokortykosteroid wziewny w dużej dawce + antagonistą receptora leukotrienowego lub glikokortykosteroid wziewny w dużej dawce + teofilina (II wyboru).

V stopień

- a) leczenie doraźne: szybko działający β -2-mimetyk wziewny lub glikokortykosteroid w małej dawce + formoterol
- b) leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w średniej lub dużej dawce + długodziałający β -2-mimetyk wziewny + leczenie dodatkowe (np. anty-IgE) (I wyboru) oraz należy uwzględnić glikokortykosteroid doustny w małej dawce (II wyboru).

Przebieg naturalny

W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które mogą się rozwijać stopniowo (w ciągu wielu godzin, dni lub tygodni) lub gwałtownie. W drugim przypadku objawy rozwijają się szybko (napady astmy) a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza. Zaostrzenie może mieć charakter łagodny, umiarkowany lub ciężki, a nieleczone może doprowadzić do śmierci. Wieloletnia źle leczona astma z czasem prowadzi do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza.

Źródło: Szczeklik 2014, AOTM-OT-4351-2/2012, Wyniki badania epidemiologicznego w Polsce ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) http://ecap.pl/pdf/ECAP_wyniki_pl.pdf [dostęp: 20 listopada 2014 r.]; Polskie Towarzystwo Alergologiczne, Polastma, Narodowy Program Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy, http://www.mojaastma.org.pl/files/polastma_pl.pdf (dostęp: 24 listopada 2014 r.)

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Fostex Nexthaler (<i>beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus</i>), proszek do inhalacji, 100 mikrogramów/dawkę + 6 mikrogramów/dawkę, 120 dawek, EAN 5909991037031
Substancja czynna	beklometazon z formoterolem
Droga podania	wziewna
Mechanizm działania	Dwie substancje czynne produktu Fostex Nexthaler wykazują różny mechanizm działania. Podobnie jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych z agonistami receptorów β 2-adrenergicznych, łączne działanie tych składników prowadzi do zmniejszenia częstości zaostrzeń astmy. Beklometazon stosowany wziewnie wykazuje działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo. Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów β 2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godz. po podaniu dawki.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Zdecentralizowana
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	4 stycznia 2013 r.
Wnioskowane wskazanie	Jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długodziałającego β -2-agonisty) u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanych doraźnie krótkodziałającego β-2-agonisty, lub u których uzyskano odpowiednią odpowiedź na leczenie astmy za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długodziałających β-2-agonisty. Lek jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Fostex Nexthaler jest przeznaczony do podania wziewnego. Dawkowanie leku ustala się indywidualnie i zależy od stopnia ciężkości choroby. Należy wziąć to pod uwagę w momencie rozpoczynania leczenia produktami złożonymi, jak i podczas ustalania dawki. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie skojarzenia substancji czynnych w dawkach innych niż te dostępne w produkcie Fostex Nexthaler, należy przepisać odpowiednie dawki β -2-agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów. U pacjentów, u których zmieniono lek w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym na Fostex Nexthaler w postaci proszku do inhalacji nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Fostex Nexthaler w leczeniu ostrych napadów astmy.

Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza jednowodna, magnezu stearynian)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Fostex Nexthaler, 120 dawek –
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30% limitu finansowania (pierwotnie wnioskodawca wnosił o odpłatność ryczałtową)
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa <i>199.2 Wziewne leki β-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach</i>
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 18-19 listopada 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie leczenia astmy. W trakcie przeglądu publikacji nie zastosowano ograniczeń.

Wyszukiwanie uzupełniono o polskie rekomendacje dotyczące leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc *Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP 2010)*.

Wnioskodawca przedstawił dwie rekomendacje dotyczące leczenia astmy tj. GINA 2014 i BTS/SIGN 2012. Agencja w trakcie wyszukiwania odnalazła aktualniejsze wytyczne BTS/SIGN z roku 2014 r. oraz dodatkowe rekomendacje dotyczące leczenia astmy, które szczegółowo zostały opisane w tabeli poniżej.

Odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia astmy, z czego tylko dwie rekomendacje zostały opublikowane po wprowadzeniu leku Fostex Nexthaler do obrotu tj. 4 stycznia 2013 roku.

Rekomendacje dotyczące leczenia astmy:

- Polska: PTChP 2010
- Świat: GINA 2014
- Francja: Prescrire 2007
- USA: ICSI 2012, NHLBI 2007; VA/DoD 2009
- Anglia i Walia: NICE 2008
- Szkocja: BTS/SIGN 2014

Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają kortykosteroidy jako najskuteczniejsze leki przeciwzapalne do stosowania w astmie przewlekłej. Długodziałające β -2 mimetyki wziewne podawane z kortykosteroidami wziewnymi są najskuteczniejszą metodą leczenia astmy.

Dwie rekomendacje wskazują, że beklometazon w połączeniu z formoterolem może być stosowany w leczeniu astmy (GINA 2014 i BTS/SIGN 2014), jednakże wytyczne nie wskazują na postać farmaceutyczną leku (aerozol lub proszek). Zgodnie przedstawionymi zaleceniami terapia beklometazonem w połączeniu z formoterolem jest wskazana w leczeniu astmy w stopniu 3 i 4.

W tabelach poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia astmy.

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

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Polska	PTChP 2010 Źródło finansowania: Brak danych	Rekomendacje wydane na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia POChP</p> <p>Rekomendacja dotyczy leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, jednakże zawiera informacje dotyczące stosowania wziewnych kortykosteroidów jako leków, które mają duże znaczenie w <u>astmie</u> ale mogą także być stosowane w POChP.</p> <p>Długotrwałe, regularne stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych przynosi korzyści chorym z POChP w III i IV stopniu zaawansowania, u których dodatkowo występują częste (tzn. ≥ 3 na rok) zaostrzenia choroby. Takie leczenie zmniejsza ich częstość i poprawia jakość życia w chorobie, ale nie zmniejsza rocznego ubytku FEV1 ani umieralności ogólnej.</p> <p>Zalecane krótkodziałające β-2 mimetyki w postaci wziewnej do stosowania doraźnego w razie duszności w każdej postaci w POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fenoterol, • salbutamol, <p>Długodziałające β-2 mimetyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • formoterol, • salmeterol, <p>są stosowane w II-IV okresie POChP u chorych z dusznością jako leki samodzielne lub w połączeniu z innymi lekami rozszerzającymi oskrzela (cholinolityki, teofilina) lub wziewnymi glikokortykosteroidami.</p>
Świat	GINA, 2014 Źródło finansowania: Brak danych	Rekomendacje wydane na podstawie przeglądu dostępnej literatury. Stanowią aktualizację zaleceń z roku 2012.	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci wziewnej</p> <p>GI kortykosteroidy wziewne są obecnie najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w leczeniu przewlekłej astmy. W leczeniu astmy zalecane jest 5-stopniowe postępowania w zależności od zaawansowania stanu choroby.</p> <p>Stopień 1: leki doraźne</p> <p>Stopień 2: leki doraźne w połączeniu z 1 lekiem kontrolującym w niskich dawkach. Lekiem pierwszego wyboru jest kortykosteroid w niskiej dawce stosowany jako dodatek do krótkodziałających β-2 mimetyków wziewnych stosowanych doraźnie.</p> <p>Stopień 3: leki doraźne w połączeniu z 1 lub 2 lekami kontrolującymi. Zalecanym postępowaniem jest połączenie kortykosteroidu wziewnego w niskiej dawce z wziewnymi β-2 mimetykami długodziałającymi jako dodatek do krótkodziałających β-2 mimetyków wziewnych stosowanych doraźnie lub połączenie kortykosteroidu wziewnego w niskiej dawce (budezonid lub beklometazon) z formoterolem jako jednoczesne leczenie kontrolujące i doraźne. Zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • flutykazon/formoterol, • flutykazon/salmeterol, • beklometazon/formoterol, • budezonid/formoterol, • mometazon/formoterol. <p>Stopień 4: leki doraźne w połączeniu z ≥ 2 lekami kontrolującymi. Zalecanym postępowaniem jest połączenie kortykosteroidu wziewnego w niskiej dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • budezonid z formoterolem, • beklometazon z formoterolem, <p>jako leczenie kontrolujące i doraźne lub połączenie kortykosteroidu wziewnego w średniej dawce z krótko- i długodziałającymi β-2 mimetykami wziewnymi jako leczenie doraźne.</p> <p>Stopień 5: leki doraźne w połączeniu z dodatkowymi lekami kontrolującymi. U pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, pomimo leków zalecanych w stopniu 4, wybór leku zależy od jego dostępności i bezpieczeństwa stosowania.</p>
Szkocja	BTS/SIGN 2014 Źródło finansowania: National Institute for Health Research Health Services I Delivery Research programme	Rekomendacja jest aktualizacją zaleceń z roku 2009 i 2011 wydanych na podstawie dostępnych badań klinicznych	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania beklometazonu w połączeniu z długodziałającymi β-2 mimetykami (<u>nie wymienia połączenia beklometazonu z formoterolem w astmie niekontrolowanej</u>)*</p> <p>Wziewne kortykosteroidy są najbardziej efektywnymi lekami umożliwiającymi kontrolę astmy. U pacjentów (dorosłych oraz dzieci 5 - 12 r.ż.), u których nie możliwe jest odpowiednie kontrolowanie astmy (tj. stopień 3 i 4), do leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami należy dołączyć leczenie wziewnymi długodziałającymi β-2 mimetykami stosowanymi jako lek pierwszego wyboru podczas terapii skojarzonej (poprawia pracę płuc oraz objawy oraz zmniejsza ataki astmy).</p> <p>*w rekomendacji z 2012 r. stwierdzono, że beklometazon z formoterolem jest preferowaną metodą leczenia w stopniu 3 i 4.</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
USA	ICSI 2012 Źródło finansowania: ICSI jest finansowane ze składek członkowskich grup medycznych oraz z 5 sponsorowanych planów zdrowotnych	Rekomendacja wydana na podstawie dostępnych danych.	<u>Rekomendacja nie wymienia technologii wnioskowanej</u> Zaleca się terapię kortykosteroidami wziewnymi i długodziałającymi β -2 mimetykami wziewnymi u pacjentów dorosłych oraz dzieci powyżej 12 roku życia z przewlekłą astmą. Stosowanie długodziałających β -2 agonistów w monoterapii nie jest rekomendowane.
	VA/DoD 2009 Źródło finansowania: United States Government	Rekomendacja jest aktualizacją zaleceń z roku 2009 r.	<u>Rekomendacja dotyczy leczenia astmy glikosteroidami i β-2 mimetykami (nie wymienia połączenia beklometazonu z formoterolem)</u> Pacjenci, u których zdiagnozowano przewlekłą astmę wymagają leczenia wziewnymi kortykosteroidami w celu zmniejszenia stanu zapalnego. Dodatkowe długoterminowe leki kontrolne takie jak długodziałające β -agonisty lub inhibitory leukotrienów mogą być stosowane na podstawie początkowej ciężkości astmy i późniejszej oceny jej kontroli. Stosowanie długodziałających β -2 agonistów w monoterapii nie jest rekomendowane. W leczeniu astmy, w której nie osiągnięto wystarczającej kontroli zaleca się dodanie do wziewnych kortykosteroidów długodziałających β -agonistów W leczeniu astmy zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy w postaci wziewnej – powinny być stosowane w I linii leczenia • krótkodziałające β-2 agoniści • długodziałające β-2 agoniści – nie należy stosować w monoterapii • leki przeciwleukotrienowe • cromolyn sodu • Xanthine (<i>teofilina</i>) • immunomodulacja <i>antyimmunoglobuliny E</i> (IgE) (omalizumab) • doustne kortykosteroidy • leczenie skojarzone
	NHLBI 2007 National Heart, Lung and Blood Institute Źródło finansowania: National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)/National Institutes of Health (NIH)	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu dostępnych rekomendacji oraz opinii ekspertów	<u>Rekomendacja dotyczy leczenia astmy glikosteroidami i β-2 mimetykami (nie wymienia połączenia beklometazonu z formoterolem)</u> Nie jest zalecane stosowanie długodziałających β -2 agonistów w monoterapii w leczeniu astmy przewlekłej. Zaleca się terapię skojarzoną długodziałających β -2 agonistów z wziewnymi kortykosteroidami w leczeniu kontrolowanej astmy przewlekłej u osób powyżej ≥ 5 roku życia.
Anglia i Walia	NICE 2008 Źródło finansowania: Brak danych	Brak danych	<u>Rekomendacja nie wymienia technologii wnioskowanej. Dotyczy leczenia glikosteroidami i β-2 mimetykami.</u> Zaleca się terapię kortykosteroidami wziewnymi i długodziałającymi β -2 mimetykami wziewnymi u pacjentów dorosłych oraz dzieci powyżej 12 roku życia z przewlekłą astmą.
Francja	Prescrire 2007 Źródło finansowania: Brak danych	Rekomendacja wydana na podstawie badań klinicznych oraz dostępnych rekomendacji	<u>Rekomendacja dotyczy leczenia astmy glikosteroidami i β-2 mimetykami (nie wymienia połączenia beklometazonu z formoterolem)</u> W I linii leczenia przewlekłej astmy zaleca się stosowanie glikosteroidów wziewnych w odpowiedniej dawce do natężenia postaci astmy (400 μ g beklometazonu dwa razy na dzień). W przypadku gdy leczenie glikosteroidami jest nieodpowiednie zaleca się stosowanie krótkodziałających β -2 mimetyków. W przypadku gdy astma zostanie oceniona jako dobrze kontrolowana, należy zredukować dawkę leku (od 25% do 50%) w celu dostosowania najmniejszej skutecznej dawki dla pacjenta. Długodziałające β -2 mimetyki (np. salmeterol i formoterol), powinny być zawsze stosowane z wziewnymi glikortykosteroidami.

W poniższej tabeli przedstawiono przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu opisany w opiniach ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTM.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu astmy w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Chorób Płuc w Województwie Lubelskim</p>	<p>„Leczenie astmy szczegółowo opisano w wytycznych GINA 2014. W Polsce stosowane są wszystkie opisane w tych wytycznych technologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> leki wziewne: glikokortykosteroidy, beta2-agoniści; leki doustne: np. metyloksantyny, steroidy, leki antyleukotrienowe; leki dożylnie: przeciwciała anti-IgE”. 	<p>„Fostex NEXThaler (inhalator proszkowy) najprawdopodobniej zastąpi w jakimś odsetku terapię już istniejącą lekiem Fostex pMDI (czyli w inhalatorze ciśnieniowym). Wielu lekarzy w Polsce przyzwyczajonych jest do przepisywania wziewnych leków proszkowych a wielu chorych na astmę do ich stosowania. Ze względu na to, że unikamy konieczności koordynacji wdechu z uwolnieniem dawki, jak to jest konieczne w inhalatorach ciśnieniowych, wydaje się że naturalne będzie przedstawienie pacjentów z leku Fostex w inhalatorze ciśnieniowym na te same substancje tylko że w inhalatorze proszkowym czyli Fostex NEXThaler”.</p>	<p>„Trudno ocenić, która technologia jest najtańsza ponieważ należałoby zapytać — dla kogo? Czy dla pacjenta? Czy dla budżetu państwa? Z punktu widzenia chorego wśród leków skojarzonych stosowanych w astmie w przeliczeniu na terapię miesięczną w astmie umiarkowanej wydaje się, patrząc na obwieszczenie dotyczące leków refundowanych, że lek Fostex w inhalatorze ciśnieniowym jest jedną z najtańszych opcji terapeutycznych”.</p>	<p>„Trudno jednoznacznie wskazać, który z leków skojarzonych stosowanych w astmie jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną. Jest wiele doniesień pierwotnych, wtórnych oraz przeglądów literaturowych i meta-analiz pokazujących skuteczność tych leków w astmie w różnych populacjach. Należałoby również zastanowić się nad miernikiem tej skuteczności co jeszcze bardziej utrudnia obiektywną ocenę. W jednym z przeglądów literaturowych, w którym oceniano 4 leki skojarzone wzięto pod uwagę wskaźnik skuteczności jakim była kontrola astmy. Autorzy konkludują: „Z przeglądu literatury wynika, że leczenie inhalatorem ze skojarzonymi lekami i leczenie oddzielnymi inhalatorami, których skład nie jest dostarczany w postaci superdrobnocząstkowej, jest równoważne (ekwiwalentne) w odniesieniu do kontroli astmy. Preparat złożony, w którym beklometazon/formoterol dostarczany jest w postaci superdrobnych cząstek (tzn. na rynku polskim Fostex w inhalatorze ciśnieniowym — mój przypis) przynosi znacznie lepszą kontrolę astmy aniżeli oddzielne inhalatory, które dostarczają większe cząsteczki o mniejszej depozycji w drobnych drogach oddechowych.” Rzeczywiście, na podstawie tego zestawienie wyników wydaje się przekonywujące jednoznacznie wskazujące na beklometazon/formoterol w inhalatorze ciśnieniowym jako lek mający dużą i znamioną przewagę w odniesieniu do kontroli astmy w porównaniu do leków w oddzielnych inhalatorach a także wykazujący się lepszą kontrolą w porównaniu do innych leków skojarzonych”.</p>	<p>“Wśród leków skojarzonych w leczeniu astmy u dorosłych mamy aktualnie dostępne w aptekach w Polsce dla chorego 3 produkty: beklometazon/ formoterol, budesonid/ formoterol, flutikazon / salmeterol”.</p>
<p>Prof. dr hab. med. Barbara Rogala Konsultant krajowy w dziedzinie: alergologii</p>	<p>„Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi u chorych na astmę z drugim i trzecim stopniem braku kontroli choroby stosuje się wziewną terapię preparatami, które stanowią połączenie β2-mimetyku i kortykosteroidu, takimi jak: połączenie flutikasonu i salmeterolu,</p>	<p>„Preparat będący przedmiotem niniejszej oceny może częściowo zastąpić preparaty złożone, które charakteryzują się większą wartością MMAD cząstek, zależnością dystrybucji od wysiłku</p>	<p>„Depozycja płucna steroidu wziewnego zależy od depozycji i dystrybucji leku. Do drobnych oskrzeli najlepiej docierają leki wziewne o odpowiednio małej cząsteczce (ultra-fine particle). Takie cechy posiada ciclesonide i beclomethason podawane przy</p>	<p>“Beclomethasone+formoterol, ciclesonide, flutikason+salmeterol, budesonide+formoterol”.</p>	<p>„Beclomethasone+formoterol, ciclesonide”</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<i>budesonidu i formoterolu, beklometasonu i formoterolu. Leki te stosowane są z różną częstością w zależności od indywidualnej decyzji lekarza i preferencji chorego</i> .	<i>oddechowego, a więc parametrami nie optymalizującymi supresji zapalenia w obwodowych drogach oddechowych</i> .	<i>pomocy inhalatora ciśnieniowego z nośnikiem bezfreonowym. Preparat będący przedmiotem oceny optymalizuje skuteczność supresji zapalenia w drobnych drogach oddechowych dzięki w/w cechom</i> .		

W poniższej tabeli przedstawiono wykaz technologii lekowych finansowanych ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, tj. astma 199.2, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach*.

Tabela 9. Wykaz refundowanych technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu PLN	Cena detaliczna PLN	Limit finansowania PLN	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę 199.2, <i>Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach</i>									
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex , aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/dawkę inhalacyjną	180 daw. (1 poj.)	5909990054152	162	186,31	177,23	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,88
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler , proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909990882113 5909990873029	72,32	85,57	59,08	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	29,69
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris , proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034887	81,6	98,46	98,46	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
	Salmex , proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034924	81,6	98,46	98,46	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,2
	Seretide 125 , aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907014	101,65	119,51	98,46	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,25
	Seretide Dysk 250 , proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832521	108,82	127,04	98,46	Asthma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	31,78

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator w analizie klinicznej wnioskodawca wskazał beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex, Chiesi; BDP/FF pMDI).

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex, Chiesi; BDP/FF pMDI)	<p>„W warunkach polskich istniejącą praktykę w ramach produktów złożonych, zawierających kortykosteroid wziewny w średniej dawce z wziewnym beta2-mimetykiem długo działającym (grupa limitowa 199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach) stanowią:</p> <ul style="list-style-type: none"> - beklometazon w połączeniu z formoterolem (aerozol inhalacyjny), - budesonid w połączeniu z formoterolem (proszek do inhalacji), - flutikazon w połączeniu z salmeterolem (proszek do inhalacji i aerozol wziewny). <p>Wymienione leki są refundowane ze środków publicznych i wydawane po wniesieniu opłaty ryczałtowej przez chorych z astmą, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub eozynofilowym zapaleniem oskrzeli.</p> <p>Umieszczając wymienione powyżej preparaty w jednej grupie limitowej, płatnik uznał ich porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa, co uzasadnia przeprowadzenie porównania dla jednego z powyższych preparatów, a nie wszystkich leków z tej grupy.</p> <p>Ze względu na obecność tych samych substancji czynnych w tych samych dawkach w preparacie Fostex Nexthaler oraz preparacie Fostex (beklometazon w dawce 100 µg i formoterol w dawce 6 µg) można spodziewać się, że preparat Fostex będzie w największym stopniu zastępowany przez analizowaną interwencję.</p> <p>W związku z powyższym, najbardziej odpowiednim komparatorem dla beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β2-agonisty) w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia będzie beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego.”</p>	Komentarz oceniającego zamieszczono pod tabelą.

Komentarz Agencji

Agencja podziela opinię wnioskodawcy odnośnie zasadności wybranego komparatora, zarówno pod względem technologii opcjonalnej najczęściej stosowanej w danym wskazaniu jak również, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej w największym stopniu zostanie zastąpiona przez technologię wnioskowaną.

W opinii prof. Milanowskiego (Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Chorób Płuc w Województwie Lubelskim) „Fostex NEXThaler (inhalator proszkowy) najprawdopodobniej zastąpi w jakimś odsetku terapię już istniejącą lekiem Fostex pMDI (czyli w inhalatorze ciśnieniowym).” Obaj eksperci Agencji stwierdzają także, że wnioskowana technologia będzie mogła być stosowana zamiennie z innymi złożonymi preparatami, które stanowią połączenie β2-mimetyku i kortykosteroidu.

W związku z powyższym oraz biorąc pod uwagę zachodzenie okoliczności określonych w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, zgodnie z którymi brak RCT potwierdzających wyższą terapeutyczną wnioskowanej technologii i refundowanymi technologiami opcjonalnymi, wymusza aby cena progowa skalkulowana została tak, aby koszt stosowania wnioskowanego leku nie był wyższy niż koszt stosowania leku dotychczas refundowanego w danym wskazaniu. W związku z powyższym Agencja uznała za zasadne poszerzenie przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie wyboru komparatorów o wszystkie leki refundowane w grupie limitowej 199.2.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeglądów, przeprowadzonych zarówno przez wnioskodawcę, jak i przez Agencję nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwania dotyczące badań pierwotnych i wtórnych w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). W celu odnalezienia raportów HTA przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA, w tym: NICE, NCCHTA, SBU, CADTH oraz SMC. Wyszukiwanie przeprowadzono z datą odciążenia 17 czerwca 2014 r.

Agencja przeprowadziła wyszukiwania weryfikujące w dniu 17.10.2014 r. Nie odnaleziono innych niż wskazane przez wnioskodawcę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Należy przy tym zaznaczyć, że zgodnie z opisaną powyżej koniecznością poszerzenia zakresu wybranych komparatorów (3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy), Agencja przeprowadziła dodatkowo wyszukiwanie badań porównujących technologię wnioskowaną z pozostałymi komparatorami z grupy limitowej 199.2 (tj. flutikazon z salmeterolem i budezonid z formoterolem).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	zgodna z zarejestrowanym wskazaniem - chorzy z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β 2-agonisty): <ul style="list-style-type: none"> • z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego β2-agonisty, lub • u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających β2-agonistów. 	specyficzne subpopulacje chorych	Brak uwag
Interwencja	beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w dawkach wskazanych w ChPL	-	Brak uwag
Komparatory	beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w dawkach wskazanych w ChPL	-	Uwagi dotyczące wyboru komparatorów opisano w rozdziale 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy
Punkty końcowe	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV1) • szczytowy przepływ wydechowy (PEF) • natężona pojemność życiowa (FVC) • przepływ w środku natężonego wydechu (FEF25-75%) • ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy • odsetek dni bez objawów astmy • odsetek dni z astmą kontrolowaną • odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej • średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (Asthma Control Questionnaire, ACQ) • dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol) • odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol) • zaostrzenia astmy • odsetek eozynofili w płwocinie indukowanej ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie 	-	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia • ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane • zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów • inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją; • opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w populacji chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β2-agonisty) z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego β2-agonisty, lub u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających β2-agonistów 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. <i>cross-over</i>), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pojedynczych dawek leków, • badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji, • badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej, • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów 	Brak uwag
Inne kryteria	brak	<ul style="list-style-type: none"> • wykluczono badania w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski, • doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, • przedstawienie danych zagregowanych dla leków z grupy kortykosteroidów, LABA lub ich połączeń (dla opracowań wtórnych). 	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu badań pierwotnych. Zgodnie ze zweryfikowanym przeglądem systematycznym Agencji, nie odnaleziono również badań RCT porównujących technologię wnioskowaną z pozostałymi komparatorami z grupy 199.2.

Wnioskodawca udostępnił firmie wykonującej analizy dostęp do 4 raportów z badań klinicznych, spośród których do analizy głównej włączono 2 randomizowane badania kliniczne CT-02 i CT-03 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β 2-agonisty). W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę włączonych badań.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe#
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe#
			[Redacted]	[Redacted]

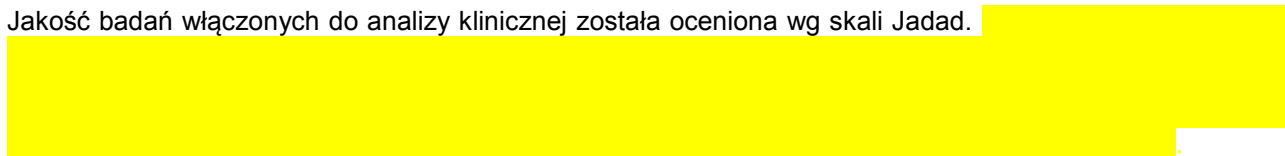
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

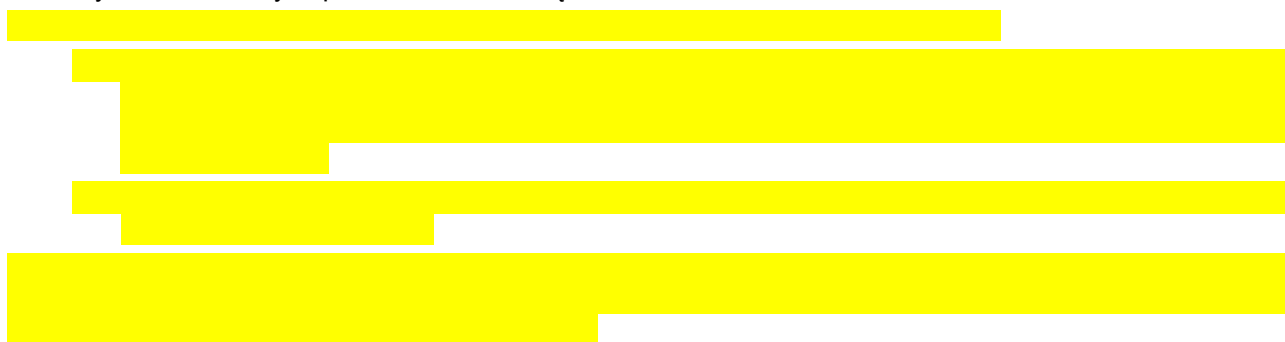
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakość badań włączonych do analizy klinicznej została oceniona wg skali Jadad.



3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dwóch badań CT-02 i CT-03. W analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych, tj. raportów badań klinicznych dostarczonych przez wnioskodawcę.



3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki badań CT-02 i CT-03 porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długodziałającego β 2-agonisty). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności (zmienne ciągłe)

Wzrost	CT-02				CT-03				Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost				
Wzrost												
Ciężar ciała												
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost

Astma

Nazwa		Forma dawkowania				Czas trwania				Cena	
		Tablety	Kapsułki	Tablety	Kapsułki	Tablety	Kapsułki	Tablety	Kapsułki	Tablety	Kapsułki
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Astma

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted content]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β 2-agonisty) przeprowadzonej na podstawie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAEs) w którymkolwiek ramieniu badania CT-02 lub CT-03 z częstością powyżej 1%.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Kategoria zdarzenia	Leczenie	N	Leczenie		Leczenie				
			CT-02	CT-03	CT-02	CT-03	CT-02	CT-03	CT-02
Zdarzenia niepożądane	CT-02	1	0	0	0	0	0	0	0
	CT-03	1	0	0	0	0	0	0	0
Zdarzenia niepożądane	CT-02	1	0	0	0	0	0	0	0
	CT-03	1	0	0	0	0	0	0	0
Zdarzenia niepożądane	CT-02	1	0	0	0	0	0	0	0
	CT-03	1	0	0	0	0	0	0	0
Zdarzenia niepożądane	CT-02	1	0	0	0	0	0	0	0
	CT-03	1	0	0	0	0	0	0	0
Zdarzenia niepożądane									
Zdarzenia niepożądane	CT-02	1	0	0	0	0	0	0	0
	CT-03	1	0	0	0	0	0	0	0
Zdarzenia niepożądane	CT-02	1	0	0	0	0	0	0	0
	CT-03	1	0	0	0	0	0	0	0
Zdarzenia niepożądane	CT-02	1	0	0	0	0	0	0	0
	CT-03	1	0	0	0	0	0	0	0
Zdarzenia niepożądane									
Zdarzenia niepożądane	CT-02	1	0	0	0	0	0	0	0
	CT-03	1	0	0	0	0	0	0	0
Zdarzenia niepożądane	CT-02	1	0	0	0	0	0	0	0
	CT-03	1	0	0	0	0	0	0	0
Zdarzenia niepożądane									
Zdarzenia niepożądane	CT-02	1	0	0	0	0	0	0	0
	CT-03	1	0	0	0	0	0	0	0

Astma

Nazwa leku	Forma dawkowa	Dawkowanie	Składnik		Właściwości					
			Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	
Fostex Nexthaler	Tablety	100 µg/20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg
	Tablety	200 µg/40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg
Klasyfikacja										
Fostex Nexthaler	Tablety	100 µg/20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg
Fostex Nexthaler	Tablety	100 µg/20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg
	Tablety	200 µg/40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg
Fostex Nexthaler	Tablety	100 µg/20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg
Fostex Nexthaler	Tablety	100 µg/20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg
	Tablety	200 µg/40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg
Fostex Nexthaler	Tablety	100 µg/20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg
Fostex Nexthaler	Tablety	100 µg/20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg
	Tablety	200 µg/40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg
Klasyfikacja										
Fostex Nexthaler	Tablety	100 µg/20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg
Fostex Nexthaler	Tablety	100 µg/20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg
	Tablety	200 µg/40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg
Fostex Nexthaler	Tablety	100 µg/20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg
Fostex Nexthaler	Tablety	100 µg/20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg	100 µg	20 µg
	Tablety	200 µg/40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg	200 µg	40 µg

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Fostex NEXThaler

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu preparatu Fostex Nexthaler jest drżenie (występuje często $\geq 1/100$ do $< 1/10$). Do niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) występujących działań niepożądanych należą zapalenie jamy nosowej i gardła, kandydoza jamy ustnej, hipertriglicydemia, ból głowy, częstoskurcz, bradykardia zatokowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, podrażnienie gardła, zaostrzenie astmy, duszność, dysfonia, kaszel, nudności, zmęczenie, drażliwość, wydłużenie odstępu QT w EKG, zmniejszone stężenie wolnego kortyzolu w moczu, zmniejszone stężenie kortyzolu, potasu, glukozy we krwi oraz słaba progresja załamka R w EKG.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem preparatu Fostex NEXThaler.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu badań pierwotnych. Do analizy głównej włączono 2 nieopublikowane randomizowane badania kliniczne CT-02 i CT-03, dostarczone przez wnioskodawcę, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego $\beta 2$ -agonisty).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



ChPL Fostex Nexthaler

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu preparatu Fostex NEXThaler jest drżenie. Do niezbyt często występujących działań niepożądanych należą zapalenia jamy nosowej i gardła, kandydoza jamy ustnej, hipertriglicydemia, ból głowy, częstoskurcz, bradykardia zatokowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, podrażnienie gardła, zaostrzenie astmy, duszność, dysfonia, kaszel, nudności, zmęczenie, drażliwość, wydłużenie odstępu QT w EKG, zmniejszone stężenie wolnego kortyzolu w moczu, zmniejszone stężenie kortyzolu, potasu, glukozy we krwi oraz słaba progresja załamka R w EKG.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem preparatu Fostex Nexthaler.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dla połączenia beklometazonu z formoterolem.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex) w leczeniu astmy, wymagającej zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długodziałającego β 2-agonisty) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótkodziałającego β 2-agonisty, lub u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długodziałających β 2-agonistów.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów, jednokierunkowa analiza wrażliwości, analiza progowa

W związku z zachodzeniem okoliczności określonych w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji wnioskodawca oszacował również iloraz kosztów i wyników zdrowotnych dla technologii wnioskowanej Fostex Nexthaler oraz technologii opcjonalnej tj. Fostex.

Porównywane interwencje

Fostex Nexthaler vs Fostex

Perspektywa

perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta)

Horyzont czasowy

1 rok

Dyskontowanie

Brak z uwagi na roczny horyzont analizy

Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem uwzględnionych technologii medycznych. Uznano, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych technologii medycznych. Koszt nabycia preparatu Fostex przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.

Model

Na podstawie wykonanego przeglądu systematycznego oraz przeprowadzonej analizy klinicznej stwierdzono brak istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji i w postaci aerozolu inhalacyjnego. W związku z tym, analizę ekonomiczną wykonano techniką minimalizacji kosztów. Jednocześnie, uwzględniając wymogi art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji oraz Wymagań minimalnych, wnioskodawca przeprowadził dodatkowe oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych technologii medycznych. Wyzначył także cenę zbytu netto wnioskowanego leku, przy której współczynnik koszt/efekt dla leku Fostex Nexthaler nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla leku Fostex. W obliczeniach kosztów założono pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich (100% compliance).

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca zaznaczył, że:

- „Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest uzasadnione brakiem dowodów klinicznych wskazujących na przewagę beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji lub beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w analizowanej populacji chorych. Założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji oraz beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.”
- „Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.”

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Dla wnioskowanej technologii medycznej 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. nr 122, poz.696 z późn. zm.) - analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu Fostex Nexthaler nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 16. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako główny komparator w analizie przyjęto lek Fostex. W związku z zachodzeniem okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji konieczne było porównanie kosztów stosowania wnioskowanego leku względem dotychczas refundowanych komparatorów w danym wskazaniu. Szczegółowy opis znajduje się w kolejnym rozdziale.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Minimalizacja kosztów ze względu na brak różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w analizie klinicznej.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	NFZ i wspólna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Wykazano brak IS różnic między Fostex Nexthaler i Fostex.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Uwzględniono 1-roczy horyzont analizy. Czas ten jest wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		wyniki kampanii stosowania porównywanych technologii medycznych. Jednakże, ze względu na brak istotnych różnic między lekiem Fostex Nexthaler oraz Fostex, różnice w ich kosztach stosowania ujawniają się już przy 1 opakowaniu refundowanego leku. Przyjęty horyzont czasowy w analizie wnioskodawcy nie jest jednak nieprawidłowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Stwierdzono nieprawidłową metodologię dotyczącą wyznaczania ceny progowej wnioskowanego leku w perspektywie NFZ. Szczegółowe uwagi zamieszczono w kolejnym rozdziale.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Aktualność danych kosztowych

Agencja zweryfikowała obliczenia wnioskodawcy z uwzględnieniem najnowszego Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 r. Cena leków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy jak również podstawa limitu finansowania jest zgodna z aktualnie obowiązującymi.

Technika analityczna

W analizie podstawowej dla porównania leku Fostex Nexthaler i leku Fostex zastosowano technikę minimalizacji kosztów.

Dodatkowo, ze względu na niewykazanie przewagi terapeutycznej w RCT włączonych do AKL dla wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanymi dotychczas komparatorami, a także brak IS różnic w zakresie wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania Fostex Nexthaler i leku Fostex, stwierdzono, że w niniejszej analizie zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 Ustawy refundacyjnej. W związku z tym, wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej w postaci zestawienia współczynników CUR dla leku Fostex Nexthaler oraz wybranego komparatora tj. Fostex. W tym celu, zbudowany został prosty model ekonomiczny wykorzystujący prawdopodobieństwo wystąpienia astmy kontrolowanej oraz umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń u pacjentów z astmą częściowo kontrolowaną umiarkowaną do ciężkiej w oparciu o dane kliniczne dla dawki BDP/FF 400/24 µg/d pochodzące z badania CT-02. W modelu przyjęto założenie o wystąpieniu 1 cyklu oraz wystąpieniu efektu w momencie rozpoczęcia terapii. Ponadto, przeprowadzony został przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w analizowanej populacji chorych.

Należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy beklometazonem w skojarzeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji oraz beklometazonem w skojarzeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w analizowanej populacji chorych, w szacunkach dotyczących współczynników CUR, efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu leków (te same mianowniki dla CUR leku Fostex Nexthaler i CUR leku Fostex). Zatem wyniki uzyskane w tak przeprowadzonej analizie będą tożsame z wynikami analizy minimalizacji kosztów. W związku z powyższym, zdaniem Agencji zasadne jest przedstawienie oraz odniesienie się jedynie do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy. Szczegółowe wyniki dotyczące wyliczeń CURów oraz opis metodyki tej analizy można znaleźć w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Poziom odpłatności

Zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji przy wnioskowanej cenie leku, Fostex Nexthaler kwalifikuje się do odpłatności 30% limitu finansowania, tj. miesięczny koszt terapii tym lekiem, przy uwzględnieniu 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, wynoszącego w 2015 r. 1750 PLN. Nie mniej jednak, należy zauważyć, że w grupie limitowej 199.2, do której kwalifikuje się wnioskowany lek Fostex Nexthaler wszystkie produkty wydawane są za odpłatnością ryczałtową (w tym także lek Fostex) pomimo, że nie spełniają ww. kryterium kosztu miesięcznej terapii. Leki Symbicort Turbuhaler oraz Seretide były jednakże objęte refundacją i wydawane za odpłatnością ryczałtową przed dniem 1 stycznia 2012 r., w związku z czym zachodzą w tym przypadku okoliczności art. 72 Ustawy o refundacji, tj. „Leki zawarte w wykazie leków podstawowych, o którym mowa w art. 36 ust. 5 pkt 1, oraz leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, zawarte w wykazie, o którym mowa w art. 37 ust. 2 pkt 2 ustawy, o której mowa w art. 63, w brzmieniu obowiązującym przed dniem wejścia w życie niniejszej ustawy wydawane za odpłatnością ryczałtową, minister właściwy do spraw zdrowia kwalifikuje do odpłatności ryczałtowej, o ile zgodnie z aktualną wiedzą medyczną stosuje się je dłużej niż 30 dni.”

Agencja zwróciła uwagę, że 2 produkty lecznicze objęte refundacją od marca 2013 r., będące odpowiednikami leku Seretide Dysk: Asaris oraz Salmex, również zostały zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej (CZN tych leków, zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji stanowi 75% CZN leku oryginalnego). Ponadto, powołując się na dotychczasową praktykę MZ w zakresie kwalifikacji kolejnych leków we wspólnej grupie limitowej do tych samych poziomów odpłatności, w pierwotnej wersji wniosku, podmiot odpowiedzialny wnosił o zakwalifikowanie leku Fostex Nexthaler również do odpłatności ryczałtowej. Zgodnie z opinią MZ wniosek ten nie był uzasadniony i należało poprawić wyniki analiz dla poziomu odpłatności pacjenta równej 30% limitu finansowania.

Agencja zwróciła przy tym uwagę, że uwzględnienie odpłatności pacjenta na poziomie 30% limitu finansowania dla wnioskowanego leku zamiast odpłatności ryczałtowej, powoduje znaczne ograniczenie wydatków płatnika publicznego. Jednocześnie, dotychczasowa praktyka MZ w zakresie wyznaczania poziomów odpłatności nie rozstrzyga jednoznacznie jakie rozwiązanie w analizowanym przypadku dla leku Fostex Nexthaler jest właściwe.

W świetle powyższych danych, Agencja uznała za zasadne przedstawienie dodatkowych wyników analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet płatnika publicznego z uwzględnieniem wyższych, konserwatywnych wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją wnioskowanego leku, tj. wyników dla odpłatności ryczałtowej leku Fostex Nexthaler. Wyniki w perspektywie wspólnej nie ulegają zmianie.

Zawartość DDD oraz określenie poziomu limitu

Agencja zwróciła uwagę, że zgodnie z art. 5 Ustawy o refundacji, w przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń, o których mowa w art. 4, 6, 7, 9 i art. 13–15, przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD. Wiedząc, że wnioskowane opakowanie leku Fostex Nexthaler 120 dawek zawiera 100 µg beklometazonu oraz 6 µg formoterolu w jednej dawce, a DDD wynosi odpowiednio 800 µg i 24 µg, to jako podstawę obliczeń dotyczących limitu finansowania, należy przyjąć liczbę DDD dla beklometazonu, tj. 15. Jednakże, należy zauważyć, że dobową dawkę leku dla wyżej wymienionych substancji czynnych nie została wyznaczona dla ich połączenia, a dla pojedynczo stosowanych leków. W związku z tym, uwzględniając DDD = 800 µg, podaną na stronie WHO dla beklometazonu, tj. 8 podań dziennie leku Fostex Nexthaler, pacjent stosowałby jednocześnie 32 µg formoterolu. ChPL wnioskowanej technologii wskazano, że nie należy przyjmować więcej niż 4 inhalacje na dobę, tj. 400 µg beklometazonu oraz 24 µg formoterolu. W związku z tym, oraz mając na uwadze sposób wyznaczania podstawy limitu w przypadku pozostałych leków z grupy 199.2 można stwierdzić, że przyjęcie do obliczeń limitu finansowania zawartości 30 DDD w opakowaniu wnioskowanego leku (względem DDD dla formoterolu zamiast beklometazonu) jest uzasadnione. Co więcej, odwrotna sytuacja, tj. uwzględnienie do obliczeń 15 DDD w opakowaniu leku Fostex Nexthaler, spowodowałaby znaczne obniżenie limitu finansowania leku () oraz znaczny wzrost dopłaty pacjenta ().

Wyznaczenie ceny progowej

Wnioskodawca wyznaczył ceny progowe w perspektywie NFZ stosując proste obliczenia, zrównujące koszty refundacji technologii wnioskowanej z kosztem refundacji technologii Fostex, a następnie odnosząc się do tych kosztów określił CZN. Agencja zauważyła, że cena zbytu netto wyznaczona w powyższy sposób, po uwzględnieniu odpowiednich wartości marż oraz limitów finansowania we wnioskowanej grupie limitowej nie odpowiada cenie progowej zbytu netto, przy której koszt refundacji leku Fostex Nexthaler byłby nie większy niż koszt refundacji leku Fostex. Należy zwrócić uwagę, że w związku z ujemnymi wynikami analizy

minimalizacji kosztów progowa CZN dla wnioskowanego leku Fostex Nexthaler w perspektywie NFZ w wariancie 30% poziomu odpłatności nie istnieje, tzn. lek jest opłacalny z perspektywy NFZ przy wnioskowanej cenie, a w związku z limitem finansowania wyznaczonym przez inny lek we wnioskowanej grupie limitowej, podwyższenie ceny zbytu netto nie zmieni kosztów po stronie płatnika publicznego.

Wybór komparatorów

Agencja podziela opinię wnioskodawcy odnośnie zasadności wybranego komparatora tj. leku Fostex, zarówno pod względem technologii opcjonalnej najczęściej stosowanej w danym wskazaniu, jak również, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez technologię wnioskowaną.

Niemniej jednak, biorąc pod uwagę okoliczności określone w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, zgodnie z którymi cena progowa musi zostać wyznaczona tak, aby koszt stosowania wnioskowanego leku nie był wyższy niż koszt stosowania leku dotychczas refundowanego w danym wskazaniu, o najkorzystniejszym współczynniku CUR, Agencja przeprowadziła stosowane obliczenia własne, w których porównano koszt stosowania wnioskowanego leku względem kosztów stosowania wszystkich refundowanych w danym wskazaniu komparatorów, tj. leków z grupy limitowej 199.2. Wyniki tych obliczeń wraz z określeniem ceny progowej leku zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji przedstawione zostały w rozdziale 4.4.4 Obliczenia własne Agencji.

Należy przy tym zaznaczyć, że ze względu na opisany powyżej brak RCT potwierdzających wyższą terapeutyczną między wnioskowaną technologią i refundowanymi technologiami opcjonalnymi (zgodnie ze zweryfikowanym przeglądem systematycznym Agencji, nie odnaleziono również badań RCT porównujących technologię wnioskowaną z pozostałymi komparatorami), wybór komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR sprowadzać się będzie *de facto* do porównania kosztów stosowania leku Fostex Nexthaler i najtańszego komparatora. W związku z tym, pominięty został etap rankingu CURów, a cenę progową leku Fostex Nexthaler wyznaczono względem kosztu stosowania najtańszego leku w grupie limitowej 199.2.

Wyniki przedstawiono w rozdziale 4.4.4 Obliczenia własne Agencji.

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

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

Tabela 17. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania wnioskowanego leku Fostex Nexthaler z lekiem Fostex

Parametr	Fostex Nexthaler	Fostex
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszt za DDD	■	3,83
Koszt roczny (PLN)	■	1399,56
Różnica kosztów rocznych (PLN)	■	
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszt za DDD	■	4,14
Koszt roczny (PLN)	■	1512,22
Różnica kosztów rocznych (PLN)	■	

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, iż koszt refundacji wnioskowanego leku Fostex Nexthaler w perspektywie NFZ jest mniejszy w horyzoncie rocznym o ■ niż koszt refundacji leku Fostex. W perspektywie wspólnej z kolei koszt roczny technologii wnioskowanej jest większy od technologii opcjonalnej o ■. Pomimo jednakowej podstawy limitu finansowania w grupie 199.2, mniejsze koszty NFZ związane z lekiem Fostex Nexthaler wynikają z przyjęcia 30% poziomu odpłatności pacjenta, podczas gdy pozostałe produkty w tej grupie wydawane są na ryczałt, a więc z większą refundacją NFZ.

4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, wnioskodawca oszacował progową cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, poniżej której koszt stosowania wnioskowanego leku jest nie wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej w obu perspektywach.

Tabela 18. Cena progowa leku Fostex Nexthaler wyliczona względem refundowanej technologii opcjonalnej Fostex

Produkt	CZN wnioskowana (PLN)	CZN progowa (PLN)	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Fostex Nexthaler	■	155,94	97,50

W związku z dodatnimi wynikami analizy minimalizacji kosztów w perspektywie wspólnej, opisanymi w rozdziale powyżej, progowa CZN dla wnioskowanego leku Fostex Nexthaler jest mniejsza niż cena wnioskowana, tzn., że aby technologia Fostex Nexthaler była opłacalna względem technologii Fostex dotychczas refundowanej w danym wskazaniu wnioskodawca musiałby obniżyć cenę do poziomu 97,50 PLN. Jednocześnie, ze względu na ujemne wyniki analizy minimalizacji kosztów w perspektywie NFZ, progowa CZN dla leku Fostex Nexthaler jest wyższa niż wnioskowana i wynosi 155,94 PLN.

4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy rozważano obniżenie ceny zbytu netto wnioskowanego leku Fostex Nexthaler, odpowiednio o ■ oraz ■. Były to założenia arbitralne.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów w analizie wrażliwości spowodowały redukcję dopłaty pacjenta, tj. obniżenie kosztów w perspektywie wspólnej. Wyniki w perspektywie NFZ nie uległy zmianie, ze względu na brak zmiany podstawy limitu finansowania w grupie 199.2.

Nowe wyniki analizy minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym w perspektywie wspólnej wyniosły:

- ■ oraz dla wariantu obniżającego cenę zbytu netto wnioskowanego leku o ■,
- ■ dla wariantu obniżającego cenę zbytu netto wnioskowanego leku o ■,

co oznacza, że przy uwzględnionych obniżkach CZN wnioskowanej technologii medycznej, tj. o ■ oraz o ■, Fostex Nexthaler pozostaje nadal droższy niż lek Fostex w perspektywie wspólnej oraz nadal jest od niego tańszy w perspektywie NFZ.

4.4.4. Obliczenia własne Agencji

Poziom odpłatności

W związku z wątpliwościami odnośnie zakwalifikowania leku Fostex Nexthaler do właściwej kategorii odpłatności (tj. 30% vs R) poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy z uwzględnieniem odpłatności dla pacjenta tak jak dla pozostałych leków w grupie limitowej 199.2 *Wziewne leki β -2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach*, na poziomie ryczałtu. Wyniki te różnić się będą jedynie w perspektywie NFZ, ponieważ w perspektywie wspólnej cena detaliczna leku Fostex Nexthaler nie ulegnie zmianie. W związku z tym poniżej podano wyłącznie wyniki w perspektywie NFZ.

Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania leku Fostex Nexthaler z lekiem Fostex – odpłatność ryczałtowa

Parametr	Fostex Nexthaler	Fostex
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszt za DDD	■	3,83
Koszt roczny (PLN)	■	1399,56
Różnica kosztów rocznych (PLN)	■	

Parametr	Fostex Nexthaler	Fostex
Produkt	CZN wnioskowana (PLN)	CZN progowa (PLN)
Fostex Nexthaler		x

Wykazano, iż koszt refundacji wnioskowanego leku Fostex Nexthaler w perspektywie NFZ jest mniejszy w horyzoncie rocznym o [] niż koszt refundacji leku Fostex.

W związku z ujemnymi wynikami analizy minimalizacji kosztów progowa CZN dla wnioskowanego leku Fostex Nexthaler nie istnieje, tzn. lek jest opłacalny z perspektywy NFZ przy wnioskowanej cenie, a w związku z limitem finansowania wyznaczonym przez inny lek we wnioskowanej grupie limitowej, podwyższenie ceny zbytu netto nie zmieni kosztów po stronie płatnika publicznego.

Zestawienie kosztów stosowania wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej oraz wyznaczenie ceny progowej zbytu netto zgodnie z zapisami art. 13 Ustawy o refundacji

Odpłatność 30% poziomu limitu

Tabela 20. Wyniki zestawienia kosztów stosowania wnioskowanego leku oraz refundowanych technologii opcjonalnych – odpłatność 30% Fostex Nexthaler

Parametr	Fostex Nexthaler	Fostex	Asaris	Symbicort Tubuhaler	Salmex	Seretide 125	Seretide Dysk 250
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych							
Koszt za DDD	[]	3,83	3,81	3,73	3,81	3,81	3,81
Koszt roczny (PLN)	[]	1399,56	1391,75	1360,68	1391,75	1391,75	1391,75
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy							
Koszt za DDD	[]	4,14	3,94	5,71	3,94	4,78	5,08
Koszt roczny (PLN)	[]	1512,22	1438,50	2083,87	1438,50	1746,04	1856,05

Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji w przypadku zachodzenia okoliczności art. 13 cena progowa wnioskowanego leku powinna zostać określona względem technologii o najniższym koszcie stosowania. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w powyższej tabeli w perspektywie NFZ będzie to lek Symbicort Tubuhaler, a w perspektywie wspólnej lek Asaris bądź Salmex (o tej samej cenie detalicznej).

Tabela 21. Cena progowa leku Fostex Nexthaler wyliczona względem najtańszej refundowanej technologii opcjonalnej – odpłatność 30% Fostex Nexthaler

Produkt	CZN wnioskowana (PLN)	CZN progowa (PLN)	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Fostex Nexthaler	[]	x	92,16

W związku z najmniejszymi kosztami NFZ związanymi z refundacją leku Fostex Nexthaler w przypadku odpłatności na poziomie 30% limitu finansowania cena progowa wnioskowanego leku w tym przypadku nie istnieje, tzn. że lek jest opłacalny kosztowo w perspektywie NFZ przy wnioskowanej cenie zbytu netto, a w związku z limitem finansowania wyznaczonym przez inny lek we wnioskowanej grupie limitowej, podwyższenie ceny zbytu netto nie zmieni kosztów po stronie płatnika publicznego.

W perspektywie wspólnej z kolei wyznaczono cenę progową zbytu netto w wariancie 30% poziomu limitu odpłatności, na poziomie 92,16 PLN, co oznacza, że aby wnioskowana technologia medyczna była opłacalna w tym wariancie w perspektywie wspólnej jej cena musiałaby ulec obniżeniu.

Odpłatność ryczałtowa

Wyniki w perspektywie wspólnej będą identyczne jak w wariancie 30% poziomu odpłatności, w związku z czym, nie przedstawiano ich ponownie.

Tabela 22. Wyniki zestawienia kosztów stosowania wnioskowanego leku oraz refundowanych technologii opcjonalnych – odpłatność ryczałtowa Fostex Nexthaler

Parametr	Fostex Nexthaler	Fostex	Asaris	Symbicort Tubuhaler	Salmex	Seretide 125	Seretide Dysk 250
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych							
Koszt za DDD		3,83	3,81	3,73	3,81	3,81	3,81
Koszt roczny (PLN)		1399,56	1391,75	1360,68	1391,75	1391,75	1391,75

Tabela 23. Cena progowa leku Fostex Nexthaler wyliczona względem najtańszej refundowanej technologii opcjonalnej – odpłatność 30% Fostex Nexthaler

Produkt	CZN wnioskowana (PLN)	CZN progowa (PLN)	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Fostex Nexthaler		89,35	92,16

W perspektywie NFZ najniższy koszt stosowania wynika z ceny leku Symbicort Tubuhaler (wyróżniono pogrubioną czcionką), w związku z czym cena progowa leku Fostex Nexthaler wyznaczona względem tego produktu wynosi 89,35 PLN. Oznacza to, że aby wnioskowana technologia medyczna była opłacalna w tym wariancie odpłatności w perspektywie NFZ jej cena musiałaby ulec obniżeniu do wyznaczonego poziomu.

4.5. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex) w leczeniu astmy, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego β 2-agonisty, lub u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długodziałających β 2-agonistów.

W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji i w postaci aerozolu inhalacyjnego, analizę ekonomiczną wykonano techniką minimalizacji kosztów.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, iż koszt refundacji wnioskowanego leku Fostex Nexthaler w perspektywie NFZ jest mniejszy w horyzoncie rocznym o [] niż koszt refundacji leku Fostex. W perspektywie wspólnej z kolei koszt roczny technologii wnioskowanej jest większy od technologii opcjonalnej o []. Pomimo jednakowej podstawy limitu finansowania w grupie 199.2, mniejsze koszty NFZ związane z lekiem Fostex Nexthaler wynikają z przyjęcia 30% poziomu odpłatności pacjenta, podczas gdy pozostałe produkty w tej grupie wydawane są na ryczałt, a więc z większą refundacją NFZ.

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, wnioskodawca oszacował progową cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, poniżej której koszt stosowania wnioskowanego leku jest nie wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej w obu perspektywach.

W związku z dodatnimi wynikami analizy minimalizacji kosztów w perspektywie wspólnej, progowa CZN dla wnioskowanego leku Fostex Nexthaler jest mniejsza niż cena wnioskowana, tzn., że aby technologia Fostex Nexthaler była opłacalna względem technologii Fostex dotychczas refundowanej w danym wskazaniu wnioskodawca musiałby obniżyć cenę do poziomu 97,50 PLN. Jednocześnie, ze względu na ujemne wyniki analizy minimalizacji kosztów w perspektywie NFZ, progowa CZN dla leku Fostex Nexthaler jest wyższa niż wnioskowana i wynosi 155,94 PLN

W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy rozważano obniżenie ceny zbytu netto wnioskowanego leku Fostex Nexthaler, o wartości arbitralne, odpowiednio o [] oraz []. Wyniki analizy minimalizacji kosztów w analizie wrażliwości spowodowały redukcję dopłaty pacjenta, tj. obniżenie kosztów w perspektywie wspólnej. Wyniki w perspektywie NFZ nie uległy zmianie, ze względu na brak zmiany podstawy limitu finansowania w grupie 199.2.

Agencja zwróciła uwagę że cena zbytu netto wyznaczona w analizie wnioskodawcy w perspektywie NFZ, po uwzględnieniu odpowiednich wartości marż oraz limitów finansowania we wnioskowanej grupie limitowej nie odpowiada cenie progowej zbytu netto, przy której koszt refundacji leku Fostex Nexthaler byłby nie większy

niż koszt refundacji leku Fostex. W związku z ujemnymi wynikami analizy minimalizacji kosztów progowa CZN dla wnioskowanego leku Fostex Nexthaler w perspektywie NFZ w wariancie 30% poziomu odpłatności nie istnieje, tzn. lek jest opłacalny z perspektywy NFZ przy wnioskowanej cenie, a w związku z limitem finansowania wyznaczonym przez inny lek we wnioskowanej grupie limitowej, podwyższenie ceny zbytu netto nie zmieni kosztów po stronie płatnika publicznego.

Mając na uwadze wątpliwości związane zakwalifikowaniem leku Fostex Nexthaler do właściwej kategorii odpłatności (tj. 30% vs R) Agencja przedstawiła dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy z uwzględnieniem odpłatności dla pacjenta tak jak dla pozostałych leków w grupie limitowej 199.2 *Wziewne leki β -2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach*, na poziomie ryczałtu. Wyniki te różnią się jedynie w perspektywie NFZ, ponieważ w perspektywie wspólnej cena detaliczna leku Fostex Nexthaler nie ulegnie zmianie. Wykazano, iż koszt refundacji wnioskowanego leku Fostex Nexthaler w perspektywie NFZ jest mniejszy w horyzoncie rocznym o [redacted] niż koszt refundacji leku Fostex. Tym samym lek jest opłacany przy wnioskowanej cenie zbytu netto, a cena progowa nie istnieje.

Ponadto, w związku z zachodzeniem okoliczności określonych w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, zgodnie z którymi cena progowa musi zostać wyznaczona tak, aby koszt stosowania wnioskowanego leku nie był wyższy niż koszt stosowania leku dotychczas refundowanego w danym wskazaniu, o najkorzystniejszym współczynniku CUR, Agencja przeprowadziła stosowane obliczenia własne, w których porównano koszt stosowania wnioskowanego leku względem kosztów stosowania wszystkich refundowanych w danym wskazaniu komparatorów, tj. leków z grupy limitowej 199.2.

W wariancie 30% limitu odpłatności dla wnioskowanego leku koszty leku Fostex Nexthaler w perspektywie NFZ są najniższe w grupie limitowej, w związku z czym, cena progowa wnioskowanego leku w tym przypadku nie istnieje, tzn. podwyższenie ceny zbytu netto nie zmieni kosztów po stronie płatnika publicznego. W perspektywie wspólnej z kolei wyznaczono cenę progową zbytu netto w wariancie 30% poziomu limitu odpłatności na poziomie 92,16 PLN, co oznacza, że aby wnioskowana technologia medyczna była opłacalna w tym wariancie w perspektywie wspólnej jej cena musiałaby ulec obniżeniu.

W wariancie ryczałtowej odpłatności w perspektywie NFZ najniższy koszt stosowania wynika z ceny leku Symbicort Tubuhaler, w związku z czym cena progowa leku Fostex Nexthaler wyznaczona względem tego produktu wynosi 89,35 PLN. Oznacza to, że aby wnioskowana technologia medyczna była opłacalna w tym wariancie odpłatności w perspektywie NFZ jej cena musiałaby ulec obniżeniu do wyznaczonego poziomu.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym u chorych w regularnym leczeniu astmy.

Populacja i wielkość sprzedaży

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono dla populacji chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długodziałającego β 2-agonisty):

- z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótkodziałającego β 2-agonisty, lub
- u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długodziałających β 2-agonistów

Populację chorych obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, tj. chorych leczonych dotychczas za pomocą leków z grupy 199.2 oszacowano na podstawie danych z komunikatów DGL (liczby zrefundowanych DDD leków z grupy 199.2 w przeliczeniu na liczbę chorych). Wielkość populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę w oparciu o badania rynkowe, doświadczenia sprzedażowe oraz dotychczasowy rozwój rynku.

Dotychczas beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji nie był dostępny, dlatego roczną liczebność populacji stosująca wnioskowany lek przyjęto na poziomie 0.

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ+pacjent)

Horyzont czasowy

Dwa lata (2015-2016)

Kluczowe założenia

Porównywano dwa scenariusze – istniejący, zakładający brak refundacji Fostex Nexthaler oraz nowy zakładający objęcie refundacją leku we wnioskowanym wskazaniu oraz włączenie go do wykazu leków refundowanych w ramach grupy limitowej 199.2.

W analizie założono, że preparat Fostex Nexthaler, będzie przejmował udziały jedynie od przeciwastmatycznych leków złożonych (z pominięciem leków jednoskładnikowych lub leków złożonych z innych dawek) w ramach grupy limitowej 199.2, tj.:

- Fostex (beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego),
- Symbicort Turbuhaler (budezonid w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji),
- Asaris (flutikazon w połączeniu z salmeterolem w postaci proszku do inhalacji),
- Salmex (flutikazon w połączeniu z salmeterolem w postaci proszku do inhalacji),
- Seretide 125 (flutikazon w połączeniu z salmeterolem w postaci aerozolu wziewnego),
- Seretide Dysk 250 (flutikazon w połączeniu z salmeterolem w postaci proszku do inhalacji).

Założono, że zużycie leków refundowanych w ramach grupy limitowej 199.2 zmniejszy się proporcjonalnie do wzrostu zużycia preparatu Fostex Nexthaler. Udział w rynku poszczególnych leków z grupy 199.2 przyjęto na podstawie danych

Zużycie leków z grupy limitowej 199.2 w 2014 r. oszacowano na podstawie liczby zrefundowanych opakowań raportowanych przez NFZ

Astma

W scenariuszu minimalnym i maksymalnym przyjęto, że sprzedaż preparatu Fostex Nexthaler w kolejnych latach będzie o [redacted]

Preparat Fostex Nexthaler będzie wydawany przy odpłatności 30% do wysokości limitu finansowania - limit finansowania przyjęto na poziomie ceny detalicznej preparatu Asaris.

Minimalny:

[redacted]
[redacted]

Maksymalny:

[redacted]
[redacted]

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy wrażliwości uwzględniające niepewność głównych parametrów, takich jak zużycie leków z grupy 199.2 oraz udział w rynku poszczególnych leków z grupy 199.2 w kolejnych latach.

Koszty

W analizie wnioskodawcy jako koszty różniące uwzględniono wyłącznie koszty nabycia preparatów z grupy 199.2. Wziewne leki β 2-adrenergiczne o długim działaniu oraz w scenariuszu nowym dodatkowo uwzględniono włączenie preparatu Fostex Nexthaler. W analizie wykorzystano dane o dziennym koszcie terapii w oparciu o DDD dla poszczególnych preparatów.

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów podania leków, monitorowania chorych oraz leczenia działań niepożądanych, które nie są kosztami różniącymi. Ponadto przyjęto założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (przyjęto, że *compliance* wynosi 100%) i braku możliwości zmiany lub przerwania leczenia w analizowanym horyzoncie czasowym.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wśród ograniczeń analizy wnioskodawca wymienił:

- brak dokładnych danych dotyczących liczby chorych z astmą bezpośrednio kwalifikujących się do leczenia wnioskowanym lekiem (założenia co do wielkości populacji docelowej oparto na badaniach rynku, doświadczeniu sprzedażowym oraz dotychczasowym rozwoju rynku),
- brak stabilizacji w rynku leków między rokiem 2011 i 2012 – wg wnioskodawcy może być związane z wprowadzeniem ustawy refundacyjnej. Jednakże na podstawie danych NFZ będących jedynym aktualnym źródłem informacji o zużyciu leków w Polsce, [redacted] – co zdaniem wnioskodawcy może być obarczone błędem.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Populacja docelowa została oszacowana w oparciu o badania rynkowe, doświadczenia sprzedażowe i dotychczasowy rozwój rynku, na podstawie których wyznaczono wiekość sprzedaży opakowań preparatu Fostex Nexthaler.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK/NIE	TAK – Przyjęto dwu letni horyzont czasowy NIE – Brak uzasadnienia co do okresu stabilizacji w analizowanym rynku po objęciu refundacją wnioskowanego leku
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały oparte na danych NFZ.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	<p>Wnioskodawca, w analizie wpływu na budżet, jako komparatory uwzględnił wszystkie leki finansowane w ramach grupy limitowej 199.2. W pozostałych analizach, jako komparator został uwzględniony jedynie preparat Fostex. Jako uzasadnienie takiego założenia wnioskodawca uznał:</p> <p><i>„w kontekście analizy klinicznej, płatnik umieszczając wymienione powyżej leki w jednej grupie limitowej, uznał ich porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa, co uzasadnia przeprowadzenie porównania dla jednego z powyższych preparatów, a nie wszystkich leków z tej grupy”.</i></p> <p><i>„...ze względu na obecność tych samych substancji czynnych w tych samych dawkach w preparacie Fostex Nexthaler oraz preparacie Fostex (beklometazon w dawce 100 µg i formoterol w dawce 6 µg), podstawowym komparatorem dla preparatu Fostex Nexthaler jest beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego – preparat Fostex.</i></p> <p><i>Mając na uwadze konieczność dążenia w oszacowaniach do wyniku najbardziej zbliżonego do stanu rzeczywistego po wprowadzeniu finansowania preparatu Fostex Nexthaler, w analizie wpływu na budżet zastosowano szersze podejście analityczne uwzględniające wszystkie preparaty z grupy 199.2, zakładając przy tym wszystkie potencjalne możliwości przejmowania rynku, przy czym należy podkreślić, że w scenariuszu nowym głównym lekiem zastępowanym przez Fostex Nexthaler jest preparat Fostex”.</i></p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca oparł twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży na danych NFZ oraz w oparciu o badania rynkowe, doświadczenia sprzedażowe i dotychczasowy rozwój rynku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Odpłatność 30%. Komentarz Agencji odnośnie poziomu odpłatności pozostałych leków w grupie 199.2 przedstawiono poniżej tabeli.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	<p>Wg wnioskodawcy:</p> <p><i>„W ramach grupy limitowej dostępne są produkty złożone zawierające wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu oraz kortykosteroidy w średnich dawkach, niezależnie od postaci farmaceutycznej leku (leki w postaci aerozoli inhalacyjnych, aerozoli wziewnych oraz proszków do inhalacji), a więc:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• beklometazon w połączeniu z formoterolem (aerozol inhalacyjny),</i> <i>• budesonid w połączeniu z formoterolem (proszek do inhalacji),</i> <i>• flutikazon w połączeniu z salmeterolem (proszek do inhalacji),</i> <i>• flutikazon w połączeniu z salmeterolem (aerozol wziewny).</i> <p><i>W ramach grupy limitowej dostępny jest beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego, w którym dawki obu substancji czynnych są identyczne jak dawki substancji czynnych zawartych w produkcie Fostex Nexthaler (beklometazon 100 µg i formoterol 6 µg/dawkę inhalacyjną)”.</i></p> <p>Ponadto, w opinii wnioskodawcy lek Fostex Nexthaler spełnia pozostałe dwa kryteria dotyczące kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex): zalecany jest do tych samych wskazań lub przeznaczeń oraz wykazuje podobną skuteczność co lek obecnie refundowany we wskazanej grupie limitowej.</p>
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Brak uwag
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił prognozy przekroczenia całkowitego budżetu na refundację.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Komentarz do analizy wnioskodawcy

Poniżej opisano dodatkowe uwagi Agencji dotyczące wiarygodności przedstawionych oszacowań w analizie wnioskodawcy, stwierdzone w czasie weryfikacji złożonych dokumentów.

Jakość modelu obliczeniowego oraz opis analizy

Agencja przeprowadziła weryfikację dołączonego do analizy wpływu na budżet arkusza kalkulacyjnego, w tym poprawności formuł oraz zgodności uwzględnionych założeń z przyjętymi w analizie. W wyniku weryfikacji Agencja nie zidentyfikowała błędów obliczeniowych oraz błędów w opisie analizy.

Liczebność populacji docelowej

W celu weryfikacji oszacowania liczebność populacji docelowej przedstawionego w analizie wnioskodawcy, poniżej przedstawiono dane dotyczące wielkości populacji docelowej otrzymane od ekspertów klinicznych.

W opinii prof. dr hab. n. med. Barbary Rogali (Konsultant Krajowej w dziedzinie alergologii), „częstość występowania astmy w populacji osób dorosłych kształtuje się na poziomie ponad 9% (www.ecap.pl) w tym około 60% wymaga przewlekłego stosowania preparatów złożonych stanowiących połączenie w jednym inhalatorze β 2-mimetyku i steroidu. Te dane szacunkowe wynikają z wytycznych GINA (Global Initiative for Asthma), które zalecają takie postępowanie u chorych z drugim i trzecim stopniem utraty kontroli przebiegu choroby co koresponduje ze stopniem ciężkości zapalenia szczególnie w obwodowych drogach oddechowych. Leczenie to stosuje się przewlekłe jako postępowanie z wyboru celem podtrzymania uzyskanego opanowania objawów choroby”.

Wg opinii prof. dr hab. n. med. Janusza Milanowskiego: „Ogólna populacja chorych na astmę, wg badania epidemiologicznego ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) może wynosić ok. 4 mln chorych. Wydaje się, że punktem odniesienia dla tego pytania odnośnie populacji w Polsce powinny być dane dotyczące rozpowszechnienia leku Fostex w inhalatorze ciśnieniowym (pMDI). Wg najbardziej aktualnych dostępnych danych NFZ za ostatni rok lek Fostex w inhalatorze ciśnieniowym (pMDI) zastosowano u ok. 90 tys. polskich pacjentów. Tym samym ilość pacjentów, u których zostanie zastosowany lek Fostex Nexthaler będzie stanowić określony wycinek wyżej podanej populacji — z uwagi na brak danych w tym względzie nie można go obecnie precyzyjnie oszacować”.

W opinii Agencji oszacowana populacja docelowa dla wnioskowanego leku, określona na podstawie danych sprzedażowych NFZ jest odpowiednia do analizowanego problemu decyzyjnego.

Poziom odpłatności

Zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji przy wnioskowanej cenie leku, Fostex Nexthaler kwalifikuje się do odpłatności 30% limitu finansowania, tj. miesięczny koszt terapii tym lekiem, przy uwzględnieniu 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, wynoszącego w 2015 r. 1750 PLN. Niemniej jednak, należy zauważyć, że w grupie limitowej 199.2, do której kwalifikuje się wnioskowany lek Fostex Nexthaler wszystkie produkty wydawane są za odpłatnością ryczałtową (w tym także lek Fostex) pomimo, że nie spełniają ww. kryterium kosztu miesięcznej terapii. Bardziej szczegółowy komentarz Agencji dotyczący wyznaczenia poziomu odpłatności znalazł się w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy. W obliczeniach własnych Agencji przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy z uwzględnieniem przyjęcia ryczałtowej odpłatności za lek.

Zawartość DDD oraz określenie poziomu limitu

Zagadnienia związane z wartościami DDD przyjętymi w ramach określania poziomu limitu zostały opisane w analizie ekonomicznej w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

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

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej oszacowaną przez wnioskodawcę.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	81-95 tys.
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu istniejącym i nowym.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, perspektywa NFZ i wspólna [PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Fostex Nexthaler	0	0
Fostex	76 577 370	76 577 370
Symbicort Turbuhaler	10 295 890	10 295 890
Asaris	7 801 413	7 801 413
Salmex	12 598 707	12 598 707
Seretide 125	2 048 852	2 048 852
Seretide Dysk 250	16 462 166	16 462 166
ŁĄCZNIE	125 784 398	125 784 398
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)		
Fostex Nexthaler	0	0
Fostex	82 741 575	82 741 575
Symbicort Turbuhaler	15 766 273	15 766 273
Asaris	8 063 480	8 063 480
Salmex	13 021 926	13 021 926
Seretide 125	2 570 421	2 570 421
Seretide Dysk 250	21 954 164	21 954 164
ŁĄCZNIE	144 117 838	144 117 838

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, perspektywa NFZ i wspólna [PLN]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak propozycji instrumentu podziału ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania preparatu Fostex Nexthaler w ramach grupy limitowej 199.2 związane jest z oszczędnościami dla płatnika publicznego niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczącego leczenia pacjentów z astmą, odnaleziono 8 rekomendacji, spośród których 1 wymieniała beklometazon w połączeniu z formoterolem do stosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Rekomendacje kliniczne omówiono szczegółowo w rozdziale 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 20 listopada 2014 r. przeszukano strony głównych agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem następujących słów kluczowych: *long agonist, formoterol, corticosteroid, beclomethasone, Fostex, Nexthaler, Fostex Nexthaler*. Wyszukiwanie prowadzono w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną. Pozytywna rekomendacja HAS 2013 dotyczy leków Formodual Nexthaler i Innovair Nexthaler (beklometazon + formoterol).

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dla wnioskowanego leku Fostex Nexthaler.

Odstąpiono od przedstawienia rekomendacji SMC 2008, zawartej w AKL wnioskodawcy, ponieważ dotyczy ona zaleceń stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS 2013, Francja	<p>Rekomendacja pozytywna dotyczy leków Formodual Nexthaler i Innovair Nexthaler</p> <p>Beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji jest rekomendowany w leczeniu astmy.</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z astmą. Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają kortykosteroidy jako najskuteczniejsze leki przeciwzapalne do stosowania w astmie przewlekłej. Długodziałające β -2 mimetyki wziewne są najskuteczniejszą gdy stosuje się je z kortykosteroidami wziewnymi. Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną HAS 2013 dla beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji. HAS rekomenduje stosowanie preparatów Formodual Nexthaler i Innovair Nexthaler (beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji, 100 mikrogramów + 6 mikrogramów/dawka inhalacyjna).

Tabela 32. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Fostex Nexthaler (beklometazon+formoterolom) w leczeniu astmy

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Świat	GINA 2014	+			Brak uwag
	Szkocja	BTS/SIGN 2014				Rekomendacja dotyczy stosowania beklometazonu w połączeniu z długodziałającymi β -2 mimetykami (nie wymienia połączenia beklometazonu z formoterolem w astmie niekontrolowanej) - w rekomendacji z 2012 r. stwierdzono, że beklometazon z formoterolem jest preferowaną metodą leczenia w stopniu 3 i 4.
	USA	ICSI 2012				Rekomendacja dotyczy leczenia astmy glikosteroidami i beta-2 mimetykami (nie wymienia połączenia beklometazonu z formoterolem).
		VA/DoD 2009				Rekomendacja dotyczy leczenia astmy glikosteroidami i β -2 mimetykami (nie wymienia połączenia beklometazonu z formoterolem).
		NHLBI 2007				Rekomendacja dotyczy leczenia astmy glikosteroidami i β -2 mimetykami (nie wymienia połączenia beklometazonu z formoterolem).
	Polska	PTChP 2010				<u>Rekomendacja dotyczy leczenia POChP.</u> Zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów, krótkodziałające β -2 mimetyki w postaci wziewnej (fenoterol, salbutamol). długodziałające β -2 mimetyki (formoterol, salmetero) są stosowane samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami rozszerzającymi oskrzela (cholinolityki, teofilina) lub wziewnymi glikokortykosteroidami.
	Anglia i Walia	NICE 2008				Rekomendacja dotyczy leczenia astmy glikosteroidami i β -2 mimetykami (nie wymienia połączenia beklometazonu z formoterolem).
	Francja	Prescrire 2007				Rekomendacja dotyczy leczenia astmy glikosteroidami i β -2 mimetykami (nie wymienia połączenia beklometazonu z formoterolem).
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2013	+			Dotyczy leków Formodual Nexthaler i Innovair Nexthaler (beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji)

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku Fostex Naxthaler ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Belgia	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Bułgaria	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Chorwacja	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Cypr	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Czechy	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Dania	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Estonia	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Finlandia	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Francja	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Grecja	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Hiszpania	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Holandia	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Irlandia	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Islandia	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Litwa	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Luksemburg	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Łotwa	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Malta	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Niemcy	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Norwegia	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Portugalia	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Rumunia	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Słowacja	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Słowenia	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Szwajcaria	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Szwecja	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Węgry	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Wielka Brytania	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie
Włochy	nie	nie dotyczy	lek nie jest wprowadzony do obrotu	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Fostex Nexthaler nie jest refundowany ani też dostępny w żadnym kraju UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano).

11. Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono opinie eksperta klinicznego w sprawie finansowania Fostex Nexthaler w leczeniu astmy.

Prof. Milanowski nie podał argumentów przeciwko finansowaniu wnioskowanej technologii, a prof. Barbara Rogala jako argument przeciwko finansowaniu wnioskowanego leku wskazała: „Fostex Nexthaler DPI jest istotnym elementem postępu w terapii wziewnej astmy. Tym niemniej aktualnie są dostępne preparaty zarejestrowane i refundowane, które zawierają beclomethasone, formoterol i ciclesonide w osobnych inhalatorach ciśnieniowych w postaci ultradrobnych cząsteczek oraz preparat stanowiący połączenie beclomethasonu i formoterolu również w postaci ultradrobnych cząsteczek w inhalatorze ciśnieniowym. Preparaty te umożliwiają dotarcie leku do obwodowych dróg oddechowych”.

Tabela 34. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Fostex Nexthaler w leczeniu astmy

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Chorób Płuc w Województwie Lubelskim</p>	<p>„Leki skojarzone w GKS/LABA stosowane są w leczeniu astmy zgodnie z wytycznymi i charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) od 3 stopnia kontroli astmy. Produkt leczniczy Fostex Nexthaler przeznaczony jest do leczenia dorosłych pacjentów (>18 roku życia) z przewlekłą astmą, którzy potrzebują regularnego leczenia od 3-go stopnia nasilenia astmy. Skuteczność leku zbadano w wielu badaniach klinicznych potwierdzając również jego równoważną skuteczność dla leku Fostex w inhalatorze ciśnieniowym (pMDI).</p> <p>Fostex Nexthaler - Fostex (beklometazon/formoterol) w inhalatorze proszkowym NEXTHALER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zawiera 2 znane od dziesiątków lat substancje: beklometazon i formoterol o dobrze znanym, ustabilizowanym profilu bezpieczeństwa • jest lekiem skutecznym o czym świadczy uzyskanie pozwolenie do obrotu oraz ChPL • lekarze w Polsce mają już 5 lat doświadczeń z lekiem Fostex w inhalatorze ciśnieniowym (pMDI) a więc znają dobrze z doświadczenia skuteczność skojarzenia obydwu substancji <p>Fostex NEXThaler:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zawiera 120 dawek BDP/FF 100/6 mcg/dawkę w wielodawkowym pojemniku ▪ zawiera najmniejsze cząstki aerozolu leczniczego (najmniejsze MMAD) wśród leków skojarzonych (wGKS/LABA) stosowanych w astmie - jest to aerozol superdrobnocząstkowy który dociera do najdrobniejszych oskrzeli gdzie toczą się procesy chorobowe ▪ aktywowany wdechem - do inhalacji potrzebne są tylko 3 manewry: otwórz inhalator - zainhaluj - zamknij inhalator - czyli prosta i łatwa obsługa ▪ ma najwyższą depozycję płucną wśród leków skojarzonych (wGKS/LABA) - jego depozycja wynosi 42% dawki nominalnej co przekłada się na dużą skuteczność tego leku ▪ jest inhalatorem niskooporowym oznacza to, że nie wymaga dużego wysiłku od chorego aby zainhalować dawkę leku ▪ jest alternatywą dla chorych stosujących Fostex w inhalatorze ciśnieniowym (pMDI), którzy nie tolerują nośników HFA lub którzy mają problem z koordynacją wdechu z uwolnieniem dawki leku ▪ jednakowe dawki leku są zawsze dostarczane do płuc chorego niezależnie od przepływu wdechowego pacjenta ▪ ma licznik dawek wskazujący ile dawek pozostało w inhalatorze - kontrola przyjmowania leku przez chorego - licznik dawek zmienia wskazania tylko wtedy gdy pacjent zainhaluje lek - jest to ważne ponieważ pokazuje lekarzowi (i choremu) rzeczywiste przyjmowanie leku przez chorego ▪ ma lekko słodkawy smak pozwalający upewnić się choremu, że lek został zainhalowany ▪ mały rozmiar — łatwość przenoszenia i użytkowania”. 	<p>„Fostex Nexthaler — jest lekiem umożliwiającym skuteczne leczenie chorych na astmę. Szczególnie w grupie pacjentów dotychczas stosujących inhalatory ciśnieniowe (np. Fostex pMDI) nie potrafiących skoordynować wdechu z naciśnięciem inhalatora (tzn. z uwolnieniem dawki) — jest to zwykle grupa pacjentów starszych powyżej 60 roku życia lub osób ze schorzeniami układu kostno-stawowego np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów lub innymi chorobami zwyrodnieniowymi stawów rąk, które ogranicza możliwości ruchowe pacjenta w zakresie obsługi manualnej urządzenia”.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. med. Barbara Rogala Konsultant Krajowy w Dziedzinie Alergologii</p>	<p><i>„Istotą patofizjologii astmy jest przewlekły odczyn zapalny toczący się na terenie drzewa oskrzelowego, który warunkuje zmiany bronchoobturacyjne. Dlatego też optymalne opanowanie objawów choroby (ang. asthma control) uzyskać można poprzez równoczesne stosowanie steroidów wziewnych i długodziałających β2- mimetyków. Jedną z istotnych przyczyn braku dostatecznej kontroli objawów choroby i ryzyka zaostrzeń mogących stanowić zagrożenie życia, jest niedocenianie konieczności dotarcia leku do obwodowych dróg oddechowych. Jest to o tyle ważne, że zapalenie w astmie toczy się również w drobnych drogach oddechowych tj. o średnicy mniejszej niż 2 mm. Równie ważną cechą preparatu stosowanego w terapii wziewnej astmy warunkującą optymalizację kontroli przebiegu choroby jest łatwość użycia inhalatora przez chorego i minimalizacja potencjalnego błędu w jego stosowaniu. Przedmiotem niniejszej oceny jest preparat Fostex Nexthaler DPI zarejestrowany do leczenia astmy w krajach Unii Europejskiej. Zawiera kortykosteroid (beclomethason) i długodziałający β2 –mimetyk (formoterol). Jest unikalnym, aktywowanym wdechem inhalatorem proszkowym uwalniającym powtarzalne, ultradrobne cząsteczki leku niezależnie od wysiłku wdechowego przy wartościach przepływu wdechowego 35 l/min czyli wartościach uzyskiwanych przez większość chorych na astmę i POChP. Zapewnia to depozycję leku w całym drzewie oskrzelowym, w tym w obwodowych drogach oddechowych. Nexthaler DPI jest postrzegany jako łatwy i wygodny przez chorego. Licznik dawek informuje pacjenta o liczbie dokonanych inhalacji. Właściwa technika inhalacji jest równie ważna jak rodzaj leku, który jest inhalowany. Inhalator aktywowany wdechem nie wymaga koordynacji pomiędzy aktywacją i wziewem, co ułatwia skuteczną dystrybucję leku w momencie uwolnienia dawki. Jest to cenna zaleta inhalatora Nexhaler DPI w porównaniu do inhalatorów MDI, w przypadku których koordynacja jest obligatoryjna”.</i></p>	<p><i>„Fostex Nexthaler DPI jest unikalnym inhalatorem proszkowym aktywowanym wdechem, zapewnia powtarzalność dawek przy każdym wziewnie i rozkład dystrybucji w całym obszarze drzewa oskrzelowego niezależnie od wysiłku oddechowego. Zawiera steroid i długodziałający β2-mimetyk w postaci ultra drobnych cząsteczek co umożliwia dotarcie leku do obwodowych dróg oddechowych. Prostota w użyciu powoduje akceptację tego inhalatora przez chorego i minimalizuje potencjalne błędy w ich stosowaniu zwiększając tym samym stopień adherencji do leczenia i większość skuteczność”.</i></p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego **Fostex Nexthaler** (*beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus*), proszek do inhalacji, 100 mikrogramów/dawkę + 6 mikrogramów/dawkę, 120 dawek, EAN 5909991037031, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym, tj. **astma**, został przekazany do AOTM dnia 10 października 2014 r. (data wpływu do Agencji 13 października 2014 r.) pismem znak MZ-PLR-4610-53(1)/MR/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Pismem z dnia 10 października 2014 r., znak AOTM-OT-4350-40(4)/MPa/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 30 października 2014 r., znak MZ-PLR-4610-53(2)/MR/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Chiesi Poland Sp. z o. o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 14 listopada 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-53(3)/MR/14, przekazujące uzupełnienia analizy względem wymagań minimalnych firmy Chiesi Poland Sp. z o. o., wraz z kompletem zaktualizowanych analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

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

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Szacuje się, że chorobowość w dorosłej populacji waha się od 1-18%, przy czym istnieją różnice pomiędzy poszczególnymi krajami. W Polsce chorobowość kształtuje się na poziomie 5,4%.

W oparciu o wyniki ogólnopolskiego badania epidemiologicznego *ECAP* (przeprowadzonego w latach 2006-2008) częstość występowania astmy w Polsce oszacowano na 11% w grupie wiekowej 6-7 lat, 11% w grupie 13-14 lat oraz 9% w grupie dorosłych. Stwierdzono częstsze występowanie astmy w mieście niż na wsi oraz częściej u kobiet niż u mężczyzn.

W przewlekłym leczeniu astmy stosuje się:

- leki kontrolujące astmę (przyjmowane regularnie, codziennie) - pozwalające uzyskać i utrzymać kontrolę astmy przewlekłej głównie dzięki działaniu przeciwzapalnemu,
- leki doraźne (tzw. terapie ratunkowe astmy) – stosowane w razie potrzeby, w celu szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli i jego objawów podmiotowych,
- dotatkowe metody leczenia stosowane u chorych na astmę ciężką.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator w analizie klinicznej wnioskodawca wskazał beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex, Chiesi; BDP/FF pMDI).

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu badań pierwotnych. Do analizy głównej włączono 2 nieopublikowane randomizowane badania kliniczne CT-02 i CT-03, dostarczone przez wnioskodawcę, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji w porównaniu z

Astma

beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego w leczeniu chorych z astmą wymagającą zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego β 2-agonisty).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ChPL Fostex Nexthaler

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu preparatu Fostex NEXThaler jest drżenie. Do niezbyt często występujących działań niepożądanych należą zapalenia jamy nosowej i gardła, kandydoza jamy ustnej, hipertriglicydemia, ból głowy, częstoskurcz, bradykardia zatokowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, podrażnienie gardła, zaostrzenie astmy, duszność, dysfonia, kaszel, nudności, zmęczenie, drażliwość, wydłużenie odstępu QT w EKG, zmniejszone stężenie wolnego kortyzolu w moczu, zmniejszone stężenie kortyzolu, potasu, glukozy we krwi oraz słaba progresja załamka R w EKG.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem preparatu Fostex Nexthaler.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów stosowania beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex Nexthaler) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex) w leczeniu astmy, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego β 2-agonisty, lub u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długodziałających β 2-agonistów.

W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji i w postaci aerozolu inhalacyjnego, analizę ekonomiczną wykonano techniką minimalizacji kosztów.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, iż koszt refundacji wnioskowanego leku Fostex Nexthaler w perspektywie NFZ jest mniejszy w horyzoncie rocznym o [REDACTED] niż koszt refundacji leku Fostex. W perspektywie wspólnej z kolei koszt roczny technologii wnioskowanej jest większy od technologii opcjonalnej o [REDACTED]. Pomimo jednakowej podstawy limitu finansowania w grupie 199.2, mniejsze koszty NFZ związane z lekiem Fostex Nexthaler wynikają z przyjęcia 30% poziomu odpłatności pacjenta, podczas gdy pozostałe produkty w tej grupie wydawane są na ryczałt, a więc z większą refundacją NFZ.

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, wnioskodawca oszacował progową cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, poniżej której koszt

stosowania wnioskowanego leku jest nie wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej w obu perspektywach.

W związku z dodatnimi wynikami analizy minimalizacji kosztów w perspektywie wspólnej, progowa CZN dla wnioskowanego leku Fostex Nexthaler jest mniejsza niż cena wnioskowana, tzn., że aby technologia Fostex Nexthaler była opłacalna względem technologii Fostex dotychczas refundowanej w danym wskazaniu wnioskodawca musiałby obniżyć cenę do poziomu 97,50 PLN. Jednocześnie, ze względu na ujemne wyniki analizy minimalizacji kosztów w perspektywie NFZ, progowa CZN dla leku Fostex Nexthaler jest wyższa niż wnioskowana i wynosi 155,94 PLN

W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy rozważano obniżenie ceny zbytu netto wnioskowanego leku Fostex Nexthaler, o wartości arbitralne, odpowiednio o [] oraz []. Wyniki analizy minimalizacji kosztów w analizie wrażliwości spowodowały redukcję dopłaty pacjenta, tj. obniżenie kosztów w perspektywie wspólnej. Wyniki w perspektywie NFZ nie uległy zmianie, ze względu na brak zmiany podstawy limitu finansowania w grupie 199.2.

Agencja zwróciła uwagę że cena zbytu netto wyznaczona w analizie wnioskodawcy w perspektywie NFZ, po uwzględnieniu odpowiednich wartości marż oraz limitów finansowania we wnioskowanej grupie limitowej nie odpowiada cenie progowej zbytu netto, przy której koszt refundacji leku Fostex Nexthaler byłby nie większy niż koszt refundacji leku Fostex. W związku z ujemnymi wynikami analizy minimalizacji kosztów progowa CZN dla wnioskowanego leku Fostex Nexthaler w perspektywie NFZ w wariancie 30% poziomu odpłatności nie istnieje, tzn. lek jest opłacalny z perspektywy NFZ przy wnioskowanej cenie, a w związku z limitem finansowania wyznaczonym przez inny lek we wnioskowanej grupie limitowej, podwyższenie ceny zbytu netto nie zmieni kosztów po stronie płatnika publicznego.

Mając na uwadze wątpliwości związane zakwalifikowaniem leku Fostex Nexthaler do właściwej kategorii odpłatności (tj. 30% vs R) Agencja przedstawiła dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy z uwzględnieniem odpłatności dla pacjenta tak jak dla pozostałych leków w grupie limitowej 199.2 *Wziewne leki β-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach*, na poziomie ryczałtu. Wyniki te różnią się jedynie w perspektywie NFZ, ponieważ w perspektywie wspólnej cena detaliczna leku Fostex Nexthaler nie ulegnie zmianie. Wykazano, iż koszt refundacji wnioskowanego leku Fostex Nexthaler w perspektywie NFZ jest mniejszy w horyzoncie rocznym o [] niż koszt refundacji leku Fostex. Tym samym lek jest opłacany przy wnioskowanej cenie zbytu netto, a cena progowa nie istnieje.

Ponadto, w związku z zachodzeniem okoliczności określonych w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, zgodnie z którymi cena progowa musi zostać wyznaczona tak, aby koszt stosowania wnioskowanego leku nie był wyższy niż koszt stosowania leku dotychczas refundowanego w danym wskazaniu, o najkorzystniejszym współczynniku CUR, Agencja przeprowadziła stosowane obliczenia własne, w których porównano koszt stosowania wnioskowanego leku względem kosztów stosowania wszystkich refundowanych w danym wskazaniu komparatorów, tj. leków z grupy limitowej 199.2.

W wariancie 30% limitu odpłatności dla wnioskowanego leku koszty leku Fostex Nexthaler w perspektywie NFZ są najniższe w grupie limitowej, w związku z czym, cena progowa wnioskowanego leku w tym przypadku nie istnieje, tzn. podwyższenie ceny zbytu netto nie zmieni kosztów po stronie płatnika publicznego. W perspektywie wspólnej z kolei wyznaczono cenę progową zbytu netto w wariancie 30% poziomu limitu odpłatności na poziomie 92,16 PLN, co oznacza, że aby wnioskowana technologia medyczna była opłacalna w tym wariancie w perspektywie wspólnej jej cena musiałaby ulec obniżeniu.

W wariancie ryczałtowej odpłatności w perspektywie NFZ najniższy koszt stosowania wynika z ceny leku Symbicort Tubuhaler, w związku z czym cena progowa leku Fostex Nexthaler wyznaczona względem tego produktu wynosi 89,35 PLN. Oznacza to, że aby wnioskowana technologia medyczna była opłacalna w tym wariancie odpłatności w perspektywie NFZ jej cena musiałaby ulec obniżeniu do wyznaczonego poziomu.

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Dla wnioskowanej technologii medycznej 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. nr 122, poz.696 z późn. zm.) - analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu Fostex Nexthaler nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym u chorych w regularnym leczeniu astmy.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla wnioskowanej populacji, w perspektywie NFZ i wspólnej w horyzoncie czasowym 2 lat. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi od [redacted] pacjentów w kolejnych latach.

Porównywano dwa scenariusze – istniejący, zakładający brak refundacji Fostex Nexthaler oraz nowy zakładający objęcie refundacją leku we wnioskowanym wskazaniu oraz włączenie go do wykazu leków refundowanych w ramach grupy limitowej 199.2.

W analizie wnioskodawcy jako koszty różniące uwzględniono wyłącznie koszty nabycia substancji preparatów z grupy 199.2 wziewne leki β 2-adrenergiczne o długim działaniu oraz w scenariuszu nowym dodatkowo uwzględniono włączenie preparatu Fostex Nexthaler.

Agencja przeprowadziła weryfikację dołączonego do analizy wpływu na budżet arkusza kalkulacyjnego, w tym poprawności formuł oraz zgodności uwzględnionych założeń z przyjętymi w analizie. W wyniku weryfikacji Agencja nie zidentyfikowała błędów obliczeniowych oraz błędów w opisie analizy.

Zgodnie z przedstawioną analizą objęcie refundacją leku Fostex Nexthaler będzie wiązało się ze zmniejszeniem kosztów w perspektywie NFZ na poziomie ok. [redacted] w pierwszym roku i ok. [redacted] w drugim roku.

Objęcie refundacją leku Fostex Nexthaler będzie wiązało się natomiast ze wzrostem kosztów w perspektywie wspólnej na poziomie ok. [redacted] w pierwszym roku i ok. [redacted] w drugim roku.

W związku z nieścisłościami związanymi z określeniem poziomu odpłatności w obliczeniach własnych Agencji przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy z uwzględnieniem przyjęcia ryczałtowej odpłatności za lek. Zgodnie z przedstawioną analizą objęcie refundacją leku Fostex Nexthaler z odpłatnością ryczałtową będzie wiązało się ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ na poziomie ok. [redacted] w pierwszym roku i ok. [redacted] w drugim roku oraz w perspektywie wspólnej na poziomie ok. [redacted] w pierwszym roku oraz ok. [redacted] w drugim roku.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej oraz finansowanie w innych krajach

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów we wskazaniu: astma (dwie po wprowadzeniu leku Fostex Nexthaler do obrotu tj. 4 stycznia 2013 roku), spośród których 1 wymieniała beklometazon w połączeniu z formoterolem do stosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Rekomendacje dotyczące leczenia astmy:

- Polska: PTChP 2010
- Świat: GINA 2014
- Francja: Prescrire 2007
- USA: ICSI 2012, NHLBI 2007; VA/DoD 2009
- Anglia i Walia: NICE 2008
- Szkocja: BTS/SIGN 2014

Na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA odnaleziono 1, pozytywną rekomendację refundacyjną HAS 2013, dotyczącą leków Formodual Nexthaler i Innovair Nexthaler (beklometazon+ formoterol).

⁸ W nawiasach kwadratowych podano wyniki scenariuszy skrajnych.

⁹ W nawiasach kwadratowych podano wyniki scenariuszy skrajnych.

13. Źródła

13.1. Piśmiennictwo

BTS/SIGN 2014	SIGN 141, British guideline on the management of asthma
ChPL Fostex Nexthaler	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fostex Nexthaler
CT-02	CT02-NEXT DPI (CCD-0705-CSR-0027)
CT-03	CCD-1009-CSR-0043
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce, http://ecap.pl/pdf/ECAP_wynki_pl.pdf (dostęp: 20 listopada 2014 r.)
GINA 2014	Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014, http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf (dostęp: 18 listopada 2014 r.)
HAS 2013	http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13073_PANTESTONE_RI_Avis2_CT13073.pdf (dostęp: 21 listopada 2014 r.)
ICSI 2012	Institute for Clinical Systems Improvement, https://www.icsi.org/_asset/rsjvnd/Asthma.pdf (dostęp: 19 listopada 2014 r.)
NHLBI 2007	National Heart, Lung, and Blood Institute, http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report (dostęp: 19 listopada 2014 r.)
NHMRC 1995	National Health and Medical Research Council, http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/hp13.pdf (dostęp: 19 listopada 2014 r.)
NICE 2008	Asthma: beclometasone/formoterol (Fostair) for maintenance and reliever treatment, http://www.nice.org.uk/advice/esnm22 (dostęp: 19 listopada 2014 r.)
Polastma	Narodowy Program Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy, http://www.mojaastma.org.pl/files/polastma_pl.pdf [dostęp: 24 listopada 2014 r.]
Prescrire 2007	Asthma: fatal exacerbations with long-acting beta2 agonist therapy without concomitant steroid therapy, Rev Prescrire January 2007; 27 (279): 23-24
PTChP 2010	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) http://czasopisma.viamedica.pl/pap/article/viewFile/27713/22460 (dostęp: 18 listopada 2014 r.)
Samel-Kowalik 2009	Samel-Kowalik P., Lipiec A., Tomaszewska A., Raciborski F., Wa kiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Gutowska-Śles k J., Samoliński B. Występowanie alergii i astmy w Polsce – badanie ECAP, Gazeta Farmaceutyczna 3/2009
Szczeklik 2014	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Wyd. Medycyna Praktyczna. Kraków 2014
VA/DoD 2009	VA/DoD clinical practice guideline for management of asthma in children and adults, Guideline Summary NGC-7742
Uchwała nr 49/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.	http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_49_12_2008_propionian_flutykazonu_z_salmeterolem_Seretide.pdf (dostęp: 20 listopada 2014 r.)

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] *Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerozol, Fostex®) w leczeniu astmy, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, wrzesień 2014;*
- Zal. 2. [REDACTED] *Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerozol, Fostex®) w leczeniu astmy, Analiza kliniczna, Warszawa, wrzesień 2014;*
- Zal. 3. [REDACTED] *Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerozol, Fostex®) w leczeniu astmy, Analiza minimalizacji kosztów, Warszawa, wrzesień 2014;*
- Zal. 4. [REDACTED] *Beklometazon w połączeniu z formoterolem (proszek, Fostex Nexthaler®) w porównaniu z beklometazonem w połączeniu z formoterolem (aerozol, Fostex®) w leczeniu astmy, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa, wrzesień 2014*