

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Analiza ekonomiczna indakaterolu
(preparatu Onbrez Breezhaler®)
w podtrzymującym leczeniu
rozszerzającym oskrzela
u dorosłych pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc**



Kraków 2013

© Copyright by [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Raport wykonano na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

4.4.3.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych	89
.....	90
.....	94
5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	99
6. OGRANICZENIA ANALIZY	100
7. DYSKUSJA I WNIOSKI	102
8. ZAŁĄCZNIK.....	106
8.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	106
8.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	109
8.2. Przegląd analiz ekonomicznych	110
8.3. Strategia wyszukiwania użyteczności.....	114
8.3.1. Diagram wyszukiwania użyteczności	117
8.4. Ceny leków uwzględnionych w analizie	118
8.5. Ceny punktów uwzględnionych świadczeń	126
8.6. Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych	126
9. SPIS TABEL	128
10. SPIS WYKRESÓW	131
11. SPIS RYSUNKÓW.....	132
12. PIŚMIENNICTWO	133

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W AKTUALIZACJĘ RAPORTU HTA

[Redacted]

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Data zakończenia analizy: 27 września 2013 r.

Dane kontaktowe:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

2. INDEKS SKRÓTÓW

CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DDD	definiowana dzienna dawka (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
dGKS	doustne glikokortykosteroidy
FEV ₁	natężona objętość wydechowana pierwszo sekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IND 150	indakaterol (kapsułka zawierająca 150 µg)
IND 300	indakaterol (kapsułka zawierająca 300 µg)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
mcg	mikrogram (równy 0,000001 g)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
RR	iloraz częstości (ang. <i>rate ratio</i>)
■	■
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
SAL	salmeterol
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
µg	mikrogram (równy 0,000001 g)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności stosowania indakaterolu (preparat Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów

z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w porównaniu z salmeterolem i formoterolem.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o.

Metodyka

Ocenę opłacalności leczenia POChP indakaterolem wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność. Analizę przeprowadzono w oparciu o model Markowa, z uwzględnieniem stanów chorobowych związanych z POChP [REDACTED]

koszt zyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem indakaterolu.

Użyteczności uzyskane na podstawie badań klinicznych (INVOLVE, INHANCE oraz INLIGHT 2) dla indakaterolu zaczerpnięto [REDACTED]

[REDACTED]. Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem leku Onbrez Breezhaler®, stanowili pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta).

Dane dotyczące efektywności klinicznej zaczerpnięto z badań typu RCT, włączonych do analizy efektywności klinicznej. Pozostałe dane wejściowe zaczerpnięto z opublikowanych analiz ekonomicznych oraz [REDACTED]. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (długość cyklu w modelu wynosi 12 tygodni).

[REDACTED]

W skonstruowanym modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty leków (indakaterol, salmeterol, formoterol), pozostałe koszty leczenia towarzyszącego stabilnej postaci POChP, koszty monitorowania, koszty leczenia zaostrzeń POChP. Wykorzystano polskie dane kosztowe.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych.

Jednostkami efektywności w analizie koszty-użyteczność były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający

Jako próg opłacalności przyjęto zgodnie z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych wartość 105 801 PLN/QALY.

Stabilność uzyskanych w analizie wyników oceniono w ramach prostej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych.

Wyniki i wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Leczenie z udziałem indakaterolu (leku Onbrez Breezhaler®), nowego, wziewnego długodziałającego agonisty receptora β -adrenergicznego, podawanego raz dziennie, daje większy efekt kliniczny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do innych długodziałających β_2 -mimietyków, podawanych dwa razy dziennie (salmeterol, formoterol), które są obecnie refundowane.

Przyjmując granice opłacalności obowiązujące w Polsce należy uznać, że leczenie indakaterolem w dawce dziennej 150 µg oraz 300 µg w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u pacjentów z POChP stanowi strategię efektywną kosztowo lub wysoce efektywną kosztowo w porównaniu z salmeterolem oraz formoterolem w dożywotnim horyzoncie czasowym zarówno z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (NFZ i pacjenta), jak i z perspektywy NFZ.

4. ANALIZA EKONOMICZNA INDAKATEROLU W LECZENIU POChP

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności stosowania indakaterolu (preparat Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP w porównaniu z salmeterolem oraz formoterolem wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [8]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Populacja (P)

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (preparat Onbrez Breezhaler® [11]) i komparatorów oraz z populacją, której dotyczy wnioski o objęcie refundacją i ustalenie ceny.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest indakaterol należący do grupy długodziałających agonistów receptora β_2 -adrenergicznego stosowany w postaci inhalacji zawartości jednej kapsułki zawierającej 150 lub 300 mikrogramów (IND 150, IND 300) raz na dobę za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler. Wykazano, że inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 300 μg raz na dobę za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler zapewnia dodatkowe korzyści kliniczne w kontroli duszności szczególnie u pacjentów z ciężką postacią POChP. Maksymalna dawka wynosi 300 μg raz na dobę [11].

Komparator, technologia opcjonalna (C)

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków¹ oraz (HTA) ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych².

Analizując polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne [8] można zauważyć, że we wnioskowanym wskazaniu, tj. w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP stosowane są liczne preparaty, o zróżnicowanych mechanizmach działania: agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych, leki cholinolityczne, wziewne glikokortykosteroidy, metyloksantyny i inhibitory fosfodiesterazy 4. W większości są to produkty lecznicze finansowane w Polsce ze środków publicznych. Wobec tego uznano za zasadne wyłonienie z tej grupy środków, które w praktyce klinicznej w największym stopniu mogą zostać zastąpione przez indakaterol. Należy zauważyć, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu POChP można łączyć leki rozszerzające oskrzela o odmiennych mechanizmach działania, np. LABA z LAMA. Najlepszymi komparatorami są wobec tego leki o zbliżonym mechanizmie działania i tej samej drodze podania (inhalacja), z którymi indakaterol nie będzie stosowany w skojarzeniu a więc u części pacjentów zastąpi je w praktyce klinicznej (zgodnie z wytycznymi klinicznymi, tj. na podstawie indywidualnego doboru do preferencji i odpowiedzi pacjenta).

Z uwagi na powyższe jako komparatory do analizy klinicznej i ekonomicznej wybrano dwa leki: salmeterol i formoterol. Należy zauważyć, iż salmeterol (SAL) i formoterol (FOR) spełniają wszystkie kryteria wyboru najlepszego komparatora dla indakaterolu: zgodnie z wytycznymi klinicznymi stanowią część aktualnej praktyki, są zarejestrowane do stosowania w analizowanym wskazaniu, stosowane w Polsce oraz finansowane ze środków publicznych, należą do tej samej co indakaterol grupy farmakoterapeutycznej wybiórczych agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych (LABA - *Long-acting beta2-agonists*) i nie mogą być stosowane w skojarzeniu z indakaterolem. Wybór komparatorów został poparty przeglądem wytycznych klinicznych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych.

Efekty zdrowotne (O)

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie koszty-użyteczność, oceniającej skuteczność indakaterolu (IND 150 oraz IND 300) w porównaniu z salmeterolem (50 μ g dwa razy dziennie) oraz formoterolem (12 μ g dwa razy dziennie), w badanej populacji chorych, przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYs, ang. *Quality Adjusted Life Years*).

Wynikiem analizy dla porównania IND 150 vs SAL oraz IND 300 vs FOR jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy stosowaniu produktu

¹ Zawartymi w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696) oraz w Rozporządzeniu 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 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 0 poz. 388)

² Załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

lecniczego Onbrez Breezhaler® zamiast terapii z udziałem technologii opcjonalnych (formoterolu lub salmeterolu) w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta.

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju);
2. Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce;
3. Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejszą analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wcześniej przeprowadzoną analizę efektywności klinicznej [8]. Wykorzystano również prawdopodobieństwa z modelu farmakoekonomicznego kosztów-użyteczności indakaterolu dostarczonego przez firmę *Novartis Poland Sp. z o.o.*, który został wykonany pierwotnie dla warunków brytyjskich z przeznaczeniem do adaptacji w innych krajach.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [41].

W analizie wykorzystano dane aktualne w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa [8], a także cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej (uzyskane od zleceniodawcy informacje o produkcie leczniczym Onbrez Breezhaler®) oraz technologii opcjonalnych (formoterol, salmeterol [35]).

Jako próg opłacalności przyjęto zgodnie z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych wartość 105 801 PLN/QALY [41, 49].

4.1.4. Perspektywa

Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta).

4.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter POChP, w przebiegu której koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się do końca życia chorego, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przedstawiono dodatkowo wyniki w horyzoncie czasowym, zgodnym z maksymalnym

okresem obserwacji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [8], stanowiących źródło danych klinicznych w modelu.

4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

4.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania IND 150 vs SAL oraz IND 300 vs FOR w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika użyteczności kosztów (ICUR),
- Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR.

Wybór techniki koszty-użyteczność, wynika z faktu, iż w badaniach klinicznych oceniających skuteczność indakaterolu w porównaniu z formoterolem oraz salmeterolem, zaobserwowano istotne statystycznie różnice ryzyka wystąpienia głównych punktów końcowych w analizie efektywności klinicznej (m.in. zaostrzenia POChP) [8]. Ponadto wpływ zastosowania technologii medycznych na jakość życia chorych na POChP jest jednym z istotnych aspektów efektywności klinicznej analizowanych technologii medycznych.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w prostej - oraz wielokierunkowej (scenariusze skrajne) analizie wrażliwości.

Stosowanie interwencji w warunkach badań eksperymentalnych, stanowiących źródło danych o skuteczności, nie odbiegało generalnie od warunków rzeczywistej praktyki.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

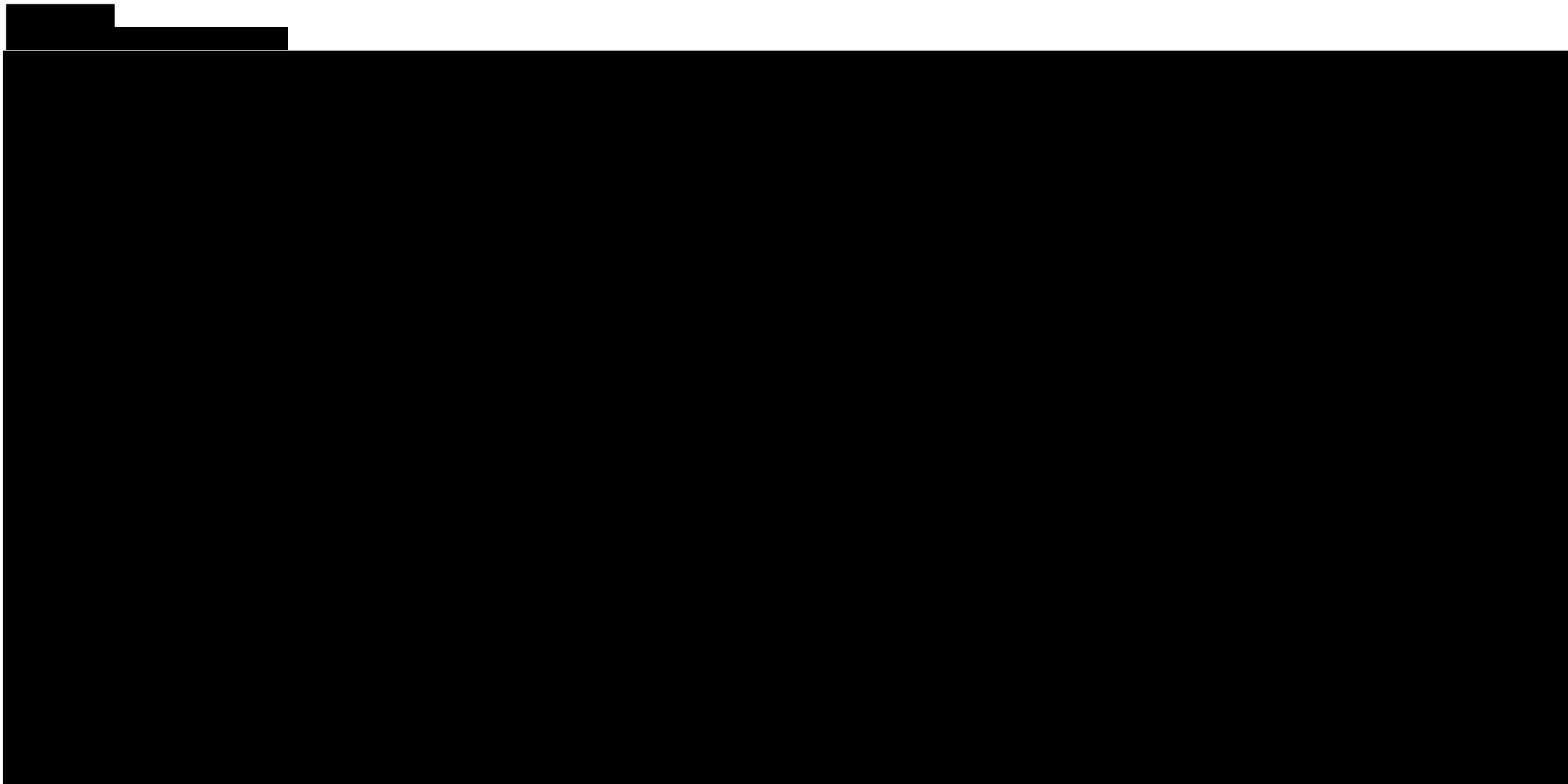
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

4.2.2. Założenia modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wiek oraz rozkład płci był wykorzystywany w modelu do wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn naturalnych oraz do oszacowania naturalnej progresji choroby, wyrażonej roczną utratą FEV₁. Pozostałe parametry modelu były niezależne od wieku i płci chorego. W celu odzwierciedlenia rozrzutu wyników analizy wynikającego z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów, dla parametru płci pacjenta założony został *a priori* rozkład prawdopodobieństwa. W każdym powtórzeniu model wybiera losowe wartości z zadanego rozkładu. Niepewność wynikająca ze zmienności między poszczególnymi pacjentami jest to tzw. „niepewność pierwszego rodzaju” (ang. *first order uncertainty*). Powtórzenia procesu uzyskuje się metodą symulacji indywidualnej (mikrosymulacji) *Monte Carlo*.

W niniejszej analizie przy modelowaniu rozkładu płci pacjentów posłużono się zmienną o rozkładzie jednostajnym na przedziale [0;1]. W przypadku wylosowania wartości mniejszej od odsetka mężczyzn, zmiennej opisującej płeć przyporządkowywana była wartość 1 (mężczyzna); w przeciwnym razie zmienna ta przyjmowała wartość 2 (kobieta).

Ze względu na fakt, iż od stopnia ciężkości POChP uzależnione są koszty leczenia POChP oraz użyteczności stanów zdrowia, początkowy rozkład stopni zaawansowania POChP w kohorcie modelu ma wpływ na całkowite koszty i wyniki zdrowotne uzyskane w drodze modelowania. Populację badań klinicznych dla indakaterolu, według kryteriów włączenia stanowili pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP. Wyjściowa kohorta pacjentów w badaniach zawierała jednakże niewielki odsetek pacjentów z lekką lub bardzo ciężką POChP, co wynikało z zastosowania lokalnych algorytmów interpretacyjnych spirometrii podczas diagnostyki i jednolitego centralnego algorytmu podczas pomiaru *baseline*. Odsetki te wyznaczono oddzielnie dla każdego porównania, uśredniając dane z analizowanych ramion leczenia. Odsetki chorych z uwzględnionymi stopniami zaawansowania choroby, zaczerpnięte z analizy klinicznej oraz z modelu korporacyjnego firmy *Novartis*, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkład stopnia ciężkości POChP

Porównanie	GOLD 1 (łagodna)	GOLD 2 (umiarkowana)	GOLD 3 (ciężka)	GOLD 4 (bardzo ciężka)
IND 300 vs FOR	0,56%	36,30%	54,24%	8,90%
IND 150 vs SAL	0,53%	49,15%	47,09%	3,23%

W celu odzwierciedlenia rozrzutu wyników analizy wynikającego z różnic w charakterystyce wyjściowej stopni ciężkości POChP, założono *a priori* rozkład prawdopodobieństwa. W analizie przy modelowaniu wyjściowego rozkładu stopni ciężkości POChP pacjentów posłużono się zmienną o rozkładzie *Dirichleta* (parametry rozkładu *Dirichleta*, dla porównania IND 150 vs SAL: 9, 837, 802, 55 oraz porównania IND 300 vs FOR: 4, 257, 384, 63; wartości tych parametrów odpowiadają liczebnościom pacjentów w stanach zaawansowania GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4 [8]). Rozkład *Dirichleta* jest wielowymiarowym rozkładem *Beta* użytecznym, gdy dysponujemy informacjami na temat pewnej (większej niż 2) liczby prawdopodobieństw zdarzeń rozłącznych, które sumują się

do jedynki (tj. prawdopodobieństwo tego, że pacjent na początku leczenia jest w stanie łagodnym, umiarkowanym, ciężkim lub bardzo ciężkim).

4.2.1.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

4.2.1.2.1 Poprawa czynności płuc

Głównym punktem końcowym dotyczącym skuteczności porównywanych interwencji w zakresie czynności płuc, ocenianym w badaniach klinicznych, była wartość FEV₁ mierzona 24 godziny po podaniu leku, tuż przed kolejną dawką, w 12 tygodniu leczenia. Z uwagi na fakt, iż poziom FEV₁ przekłada się bezpośrednio na stopień zaawansowania choroby oraz ze względu na strukturę skonstruowanego modelu Markowa z wyróżnionymi stopniami ciężkości POChP, bardziej użyteczną miarą poprawy czynności płuc w modelu jest prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stadiami zaawansowania choroby po pierwszym cyklu modelu. Skuteczność terapii wyraża się wówczas przechodzeniem pacjentów do niższego stopnia zaawansowania POChP w stosunku do stanu wyjściowego. Dla każdej z porównywanych grup, wyznaczono czterowymiarową macierz prawdopodobieństw przejść między czterema stopniami zaawansowania POChP. Odsetki te uzyskano bezpośrednio z badań klinicznych (na podstawie niepublikowanych, dostępnych w wersji elektronicznej modelu korporacyjnego, danych z poziomu pacjenta): *INVOLVE* [15] dla porównania indakaterol vs formoterol oraz *INLIGHT 2* [28] dla porównania indakaterol vs salmeterol. Odsetki te skalkulowano na podstawie obserwowanej liczby pacjentów *baseline* oraz w 12 tygodniu w każdej z kategorii ciężkości POChP. Macierze przejść dla każdego z ramion modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami ciężkości POChP w porównywanych grupach w początkowym okresie leczenia (12 tyg.)

Badanie/ interwencja	Prawdopodobieństwo przejścia					
	Do stanu	Ze stanu	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
<i>INVOLVE</i> (B2334): indakaterol 300 µg	GOLD 1		100,00%	10,16%	0,49%	0,00%
	GOLD 2		0,00%	82,03%	34,63%	7,14%
	GOLD 3		0,00%	7,81%	61,95%	53,57%
	GOLD 4		0,00%	0,00%	2,93%	39,29%
<i>INVOLVE</i> (B2334): formoterol	GOLD 1		50,00%	5,43%	0,56%	0,00%
	GOLD 2		50,00%	82,17%	20,11%	0,00%
	GOLD 3		0,00%	12,40%	74,86%	48,57%
	GOLD 4		0,00%	0,00%	4,47%	51,43%

Badanie/ interwencja	Prawdopodobieństwo przejścia					
	Do stanu	Ze stanu	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
INLIGHT 2 (B2336) indakaterol 150 µg	GOLD 1		66,67%	14,29%	0,69%	0,00%
	GOLD 2		33,33%	75,40%	27,59%	0,00%
	GOLD 3		0,00%	9,52%	68,97%	57,14%
	GOLD 4		0,00%	0,79%	2,76%	42,86%
INLIGHT 2 (B2336) salmeterol	GOLD 1		75,00%	9,57%	0,00%	0,00%
	GOLD 2		25,00%	80,87%	23,08%	0,00%
	GOLD 3		0,00%	9,57%	70,63%	53,85%
	GOLD 4		0,00%	0,00%	6,29%	46,15%

Powyższe prawdopodobieństwa przejść między stanami zaawansowania POChP były wykorzystywane jedynie w pierwszym cyklu modelu, gdyż maksymalny efekt farmakoterapii uzyskuje się zazwyczaj w początkowym okresie leczenia. Poprawa czynności płuc, wyrażona przejściem do niższego stopnia ciężkości choroby, była możliwa jedynie po pierwszych 12 tygodniach leczenia. Dalszą naturalną progresję choroby modelowano w oparciu o źródła epidemiologiczne.

4.2.1.2.2 Progresa choroby w długim okresie czasowym

Postęp POChP określany jest przez ubytek FEV₁ w czasie. Szacuje się, że tempo rocznej utraty FEV₁ u osoby zdrowej wynosi 20-30 ml i zaczyna się między 20 i 30 rokiem życia. U chorego na POChP obniżenie FEV₁ przekracza często 40 ml/rok, a nawet 50-70 ml/rok [22, 45]. Prospektywne badania epidemiologiczne pokazują, że aktualnie stosowane farmaceutyki w POChP nie powodują spowolnienia rozwoju choroby, choć analiza *post-hoc* z badania TORCH [10] stanowi punkt zwrotny, gdyż wykazała taki efekt (farmakoterapia z użyciem salmeterolu + propionianu flutykazonu spowalnia tempo spadku FEV₁ u chorych na POChP w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, spowalniając tym samym progresję choroby). Ryzyko progresji choroby, do której dochodzi u wszystkich pacjentów po doświadczeniu początkowej poprawy, oszacowano wykorzystując dane o naturalnej historii POChP.

Wartości rocznego pogarszania się funkcji płuc uzyskano z badania UPLIFT [46]. Roczne tempo spadku FEV₁ wynosi 30ml (SE = 1 ml). UPLIFT jest jednym z niewielu długoterminowych badań, w którym oceniano roczne tempo pogarszania się funkcji płuc, poprzez wartość FEV₁, mierzoną przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela. Ponieważ niniejsza analiza opiera się na danych z badań klinicznych, w których oceniano poziom FEV₁ mierzony przed podaniem leków rozkurczowych, w modelu wykorzystano oszacowanie rocznej utraty FEV₁ mierzonej przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela. Początkową wartość FEV₁ zaczerpnięto z wyjściowej

charakterystyki pacjentów z badania *INVOLVE* [15], w którym to podano średnią wartość wyjściową mierzoną przed zastosowaniem leku rozkurczającego oskrzela, wynoszącą 1,34 l (wartość niepublikowana dostępna w wersji elektronicznej modelu korporacyjnego). Ponieważ dane odnośnie do wartości FEV₁ nie były dostępne w podziale na płeć, wartość 1,34 l przyjęto dla populacji mężczyzn, gdyż stanowiła ona 80% populacji badania *INVOLVE* [15], natomiast wyjściową wartość FEV₁ dla kobiet z POChP obliczono w oparciu o FEV₁ dla mężczyzn z POChP (1,34 l) oraz stosunek należnych (tj. wyznaczonych poniższymi równaniami) FEV₁ dla kobiet i mężczyzn, uzyskując wartość 0,95 l.

Roczne tempo pogarszania się funkcji płuc zostało wykorzystane do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia do kolejnego stopnia ciężkości POChP. Przejście do następnego stanu ciężkości POChP zależy od wartości poziomu FEV₁ w stosunku do wartości należnej (Tabela 2).

Prawidłowe tempo pogarszania się czynności płuc (wartość należna) dla zdrowej populacji oszacowano wykorzystując równanie regresji zaczerpnięte z badania *Falaschetti 2004* [19]. Równanie to, dla przewidywanej czynności płuc u osób zdrowych, wyraża się wzorem:

$$e^{b_0 + b_1 * A + b_2 * A^2 + b_3 * \ln(H)},$$

gdzie b_0, b_1, b_2 i b_3 to współczynniki regresji wielokrotnej, A to wiek, natomiast H to wzrost badanego.

Wartości współczynników regresji w podziale na płeć przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Współczynniki równania regresji wyznaczającego wartości należne FEV₁ w populacji zdrowej pacjentów [19]

Współczynniki regresji	b ₀	b ₁	b ₂	b ₃
mężczyźni*	-9,37674	0,00183	-0,00011	2,10839
kobiety*	-8,49717	0,00422	-0,00015	1,90019

*powyżej 25 lat

Ponadto niezbędnymi parametrami do obliczenia prawidłowej funkcji płuc były wzrost oraz średni wiek pacjentów. Średni wzrost mężczyzn i kobiet, wynoszący odpowiednio 175,95 i 163,88 cm, zaczerpnięto z wyników badań ankietowych na temat wagi i nadwagi Polaków 2006 [48]. Średni wiek pacjentów, wynoszący 64 lata, zaczerpnięto z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [8].

Następnie dla każdego roku porównywano czynność płuc oszacowaną przez roczne tempo spadku dla chorych na POChP (wyjściowa wartość FEV₁ u chorych na POChP, 1,34 l dla mężczyzn oraz 0,95 l dla kobiet, pomniejszona o utratę FEV₁ w wymiarze 30 ml/rok) oraz prawidłową (należny FEV₁ dla osób zdrowych, obliczany równaniem regresji zależnym od wieku oraz średniego wzrostu), uzyskując w ten sposób odsetek wartości należnej FEV₁. Liczba lat, po których odsetek wartości należnej FEV₁ przekroczył próg klasyfikacji GOLD do następnego stanu ciężkości, została przyjęta jako mediana czasu progresji do następnego stanu ciężkości POChP. Wyznaczoną medianę

wykorzystano następnie do oszacowania rocznego prawdopodobieństwa przejścia do kolejnego stanu ciężkości choroby poprzez następujące równanie:

$$(1 - 0,5)^{\frac{1}{\text{mediana czasu progresji do następnego stanu ciężkości POChP}}}$$

Prawdopodobieństwo to skalkulowano osobno dla kobiet i mężczyzn, a następnie policzono średnią ważoną odsetkami mężczyzn i kobiet w populacji chorych na POChP. Odsetek mężczyzn, wynoszący odpowiednio 74% oraz 70%, dla porównania indakaterolu z formoterolem i salmeterolem, zaczerpnięto z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej dla poszczególnych porównań [8]. Roczne prawdopodobieństwo przejścia do następnego stopnia ciężkości POChP, przy użyciu klasyfikacji GOLD, zostało skalkulowane odpowiednio na 3,55% oraz 3,62% dla porównania indakaterolu z formoterolem oraz salmeterolem. Prawdopodobieństwo to przekształcono następnie na kwartalne, z założeniem wykładniczego rozkładu wystąpienia progresji do następnego stopnia ciężkości POChP w czasie, wykorzystując wzór:

$$1 - e^{(-\text{prawd. prog do następnego stopnia ciężkości POChP na rok} * (\frac{3}{12}))}$$

Ostatecznie kwartalne prawdopodobieństwo przejścia do następnego stopnia ciężkości POChP dla poszczególnych porównań wynosi około 0,91%.

4.2.1.2.1 Zaostżenia POChP

Ryzyka zaostżeń dla indakaterolu, formoterolu oraz salmeterolu wyznaczono wykorzystując dane z badań *INVOLVE* [15] oraz *INLIGHT 2* [28] i obliczono jako iloczyn częstości zaostżeń w grupie placebo oraz ilorazu częstości (ang. *rate ratio*) dla danej aktywnej interwencji w porównaniu z placebo.

Częstość zaostżeń w grupie placebo wynosi 0,60/rok (86 epizody w 142,53 osobolatach obserwacji) w badaniu *INLIGHT 2* oraz 0,74/rok w badaniu *INVOLVE* (118 epizodów w okresie 164,88 osobolat obserwacji). Częstość zaostżeń dla poszczególnych interwencji, wyrażony parametrem *rate ratio* w porównaniu do placebo, oraz obliczone częstości zaostżeń w grupie placebo dla poszczególnych porównań indakaterolu z salmeterolem i formoterolem zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Iloraz częstości oraz odsetek zaostżeń POChP w grupie placebo

Interwencja	Iloraz częstości (ang. <i>rate ratio</i>) wystąpienia zaostżeń POChP vs placebo (95% CI)	Częstość zaostżeń POChP na rok w grupie placebo	Źródło
indakaterol 300 µg	0,82 (0,63; 1,06)	0,74	<i>INVOLVE</i> [15]
formoterol	0,75 (0,58; 0,99)		
indakaterol 150 µg	0,75 (0,46; 1,21)	0,60	<i>INLIGHT 2</i> ; dane nieopublikowane zaczerpnięte z modelu korporacyjnego
salmeterol	0,63 (0,38; 1,05)		

Z uwagi na brak odpowiednich danych w badaniach klinicznych przyjęto, że częstość zaostrzeń jest jednakowa w każdym stopniu ciężkości POChP. Założenie to przetestowano w ramach prostej analizy wrażliwości przyjmując, że częstości zaostrzeń są zależne od stopnia zaawansowania POChP. Wykorzystano dane z badania *Dusser 2006* [17], w którym częstość zaostrzeń/rok w POChP lekkim lub umiarkowanym wyniosła 1,97, natomiast w POChP ciężkim lub bardzo ciężkim - 2,7.

W modelu rozważano częstość występowania zaostrzeń w podziale na ciężkie (wymagające hospitalizacji) i pozostałe zaostrzenia, dlatego też odsetki ciężkich zaostrzeń spośród wszystkich epizodów wyznaczono na podstawie danych z badań klinicznych. Każdy epizod zaostrzenia w grupie placebo zakwalifikowano do kategorii ciężkości zaostrzenia oraz stopnia zaawansowania choroby (ustalonego w oparciu o ostatni pomiar FEV₁ przed wystąpieniem zaostrzenia, wykonany przed podaniem leku rozkurczowego). Z uwagi na niewielką liczbę zdarzeń w pojedynczych badaniach, w kalkulacjach wykorzystano dane dla grupy placebo z badań *INLIGHT 2* [40] i *INVOLVE* [2]. Założono, że odsetki ciężkich zaostrzeń w poszczególnych stopniach zaawansowania POChP są jednakowe dla wszystkich ramion modelu. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Odsetki ciężkich i pozostałych zaostrzeń POChP w grupie placebo dla poszczególnych stopni zaawansowania POChP

Parametr	Łagodna POChP	Umiarkowana POChP	Ciężka POChP	Bardzo ciężka POChP
Odsetek ciężkich zaostrzeń (liczba epizodów)	0% (0)	6% (8)	8% (20)	9% (5)
Odsetek pozostałych zaostrzeń (liczba epizodów)	100% (3)	94% (125)	92% (217)	91% (48)

Ostatecznie częstość ciężkich i pozostałych zaostrzeń dla aktywnych komparatorów w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby oszacowano za pomocą wzorów:

$$(1 - e^{(-\text{roczne prawd. zaostrz. w grupie placebo} + \text{odsetek ciężkich zaostrzeń} \cdot \frac{2}{12})}) * RR_{\text{interwencja vs placebo}}$$

$$(1 - e^{(-\text{roczne prawd. zaostrz. w grupie placebo} + \text{odsetek nie ciężkich zaostrzeń} \cdot \frac{2}{12})}) * RR_{\text{interwencja vs placebo}}$$

Oszacowane na podstawie powyższych wzorów prawdopodobieństwa zaostrzeń dla poszczególnych interwencji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Prawdopodobieństwo zaostrzeń w podziale na ciężkie i pozostałe zaostrzenia w poszczególnych stopniach zaawansowania POChP

Porównanie	Interwencja	Łagodna postać POChP	Umiarkowana postać POChP	Ciężka postać POChP	Bardzo ciężka postać POChP
prawdopodobieństwo nieciężkich zaostrzeń					
IND vs FOR	IND 300	0,14	0,13	0,13	0,13
	FOR	0,13	0,12	0,12	0,12
IND vs SAL	IND 150	0,10	0,10	0,10	0,10
	SAL	0,09	0,08	0,08	0,08
prawdopodobieństwo ciężkich zaostrzeń					
IND vs FOR	IND 300	0,00	0,01	0,01	0,01
	FOR	0,00	0,01	0,01	0,01
IND vs SAL	IND 150	0,00	0,01	0,01	0,01
	SAL	0,00	0,01	0,01	0,01

4.2.1.3. Śmiertelność

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), POChP zajmuje obecnie 5 miejsce wśród przyczyn zgonów na świecie, w Polsce natomiast notuje się ok. 17 000 zgonów rocznie z powodu POChP [45]. Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8 024 mieszkańców Polski. Wskaźnik zgonów wynosił 21/100 000 ludności i w ciągu ostatnich 30 lat powoli się zwiększał [22].

Z uwagi na brak polskich danych dotyczących śmiertelności z powodu POChP w podziale na stany zaawansowania choroby, ryzyka zgonów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej *Rutten-van Mólken 2007* [44]. Dane te były wykorzystywane również w modelu korporacyjnym firmy *Novartis*. Ryzyka zgonu w analizie *Rutten-van Mólken 2007* [44] wyznaczono na podstawie analizy danych z poziomu pacjenta dotyczących umieralności pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP w Hiszpanii, zaczerpniętych z badania *Miravittles 2004*. Śmiertelność przedstawiono w podziale na stopień ciężkości POChP, wykorzystując do klasyfikacji ciężkości choroby pomiar FEV₁ przed inhalacją leku rozkurczowego.

Następnie miesięczne prawdopodobieństwa zgonu, zaczerpnięte z analizy *Rutten-van Mólken 2007* [44] przeskalowano na prawdopodobieństwa trzymiesięczne przy założeniu wykładniczego rozkładu ryzyka zgonu w czasie, zgodnie ze wzorem [7]:

$$1 - e^{(3 \cdot \ln(1 - \text{prawd. zgonu miesięczne}))}$$

Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10
Ryzyko zgonu z powodu POChP

Parametr	GOLD 1 (łagodna)	GOLD 2 (umiarkowana)	GOLD 3 (ciężka)	GOLD 4 (bardzo ciężka)
miesięczne ryzyko zgonu	0,000	0,001	0,002	0,008
kwartalne ryzyko zgonu	0,000	0,003	0,006	0,024

Ryzyko zgonu przedstawione w analizie *Rutten-van Mólken 2007* [44] obejmowało dowolną przyczynę związaną z POChP. Z uwagi na średni wiek pacjentów, wynoszący 63/64 lat w porównywanych grupach terapeutycznych, w modelu uwzględniono dodatkowo śmiertelność naturalną, zaczerpniętą z tablic trwania życia za 2012 rok publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [21]. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w podziale na wiek i płeć przedstawia Tabela 79 zamieszczona w załączniku (rozdział 8.6). Roczne prawdopodobieństwa przekształcono następnie na prawdopodobieństwa trzymiesięczne, odpowiadające długości cyklu modelu.

4.2.1.4. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.1.4.1 Koszty leków

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2.1.4.2 Koszty leczenia towarzyszącego stabilnej postaci choroby

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 6 [Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 6 [Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 6 [Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 6 [Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 6 [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted]									
[Redacted]	+	[Redacted]				[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									

4.2.1.4.3 Koszty monitorowania leczenia

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2.1.4.4 Koszty leczenia zaostrzeń POChP

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2.1.5. Compliance

Ze względu na brak danych odnośnie do zakresu stosowania się pacjentów do wskazań i zaleceń lekarza w analizie uwzględniono *compliance* na poziomie 100%.

4.2.1.6. Użyteczności

W długookresowych badaniach klinicznych (*INVOLVE*, *INHANCE* oraz *INLIGHT 2* [15, 4, 16, 28]) oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) z użyciem kwestionariusza SGRQ (ang. *St George's Respiratory Questionnaire*). Jest to znormalizowany kwestionariusz do samodzielnego wypełnienia przez pacjentów w celu pomiaru zaburzeń zdrowia związanych z chorobą dróg oddechowych. Zawiera on 50 ocenianych profili zdrowotnych, podzielonych na trzy dziedziny: objawy, aktywność i oddziaływanie. Wynik jest obliczany dla każdej domeny osobno oraz sumarycznie dla wszystkich ocenianych pozycji. Każda pozycja ma przypisaną wagę. Niskie wyniki wskazują na lepszą HRQL.

Jakość życia mierzona kwestionariuszem SGRQ przeskalowano na indeksy użyteczności w skali EQ-5D, rekomendowanej przez NICE do zastosowania w analizach ekonomicznych [33], dla poszczególnych stopni zaawansowania POChP. Stadium ciężkości choroby określano w oparciu o pomiar FEV₁ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela. Średnie użyteczności uzyskane na podstawie badań klinicznych *INVOLVE*, *INHANCE* oraz *INLIGHT 2* zaczerpnięto z modelu korporacyjnego dostarczonego przez firmę *Novartis* i wynoszą odpowiednio: 0,820 (0,8-0,84) dla łagodnej, 0,801 (0,794-0,809) dla umiarkowanej, 0,774 (0,767-0,782) dla ciężkiej i 0,743 (0,73-0,756) dla bardzo ciężkiej POChP. Wartości te wykorzystano w analizie podstawowej, gdyż uznano, że ten zestaw użyteczności w największym stopniu odpowiada charakterystyce analizowanej populacji.

W modelu uwzględniono ponadto utratę użyteczności spowodowaną zaostrzeniami POChP. Ponieważ dane te nie były dostępne z badań klinicznych, w analizie wykorzystano oszacowania przedstawione w publikacji *Rutten-van Mólken 2009* [43]. W badaniu tym oceniano preferencje pacjentów w 16 profilach zdrowotnych POChP, określonych na podstawie stadium zaawansowania POChP w fazie stabilnej oraz ciężkości, częstości i czasu trwania zaostrzeń. Profile zdrowotne były wartościowane przez reprezentatywną próbę 239 dorosłych osób z populacji holenderskiej za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) i metody handlowania czasem (TTO). W badaniu zaobserwowano zmniejszenie użyteczności wraz ze wzrostem stopnia ciężkości choroby oraz na skutek wystąpienia epizodów zaostrzeń. Utrata użyteczności z powodu jednego epizodu zaostrzenia łagodnego/umiarkowanego rocznie wyniosła 0,01 (SE: 0,007), a w przypadku wystąpienia rocznie jednego zaostrzenia ciężkiego użyteczność zmniejsza się o 0,042 (SE: 0,009). Wartości te przyjęto w analizie podstawowej i uwzględniono jedynie w stanach zdrowotnych z obecnością odpowiedniego typu zaostrzenia oraz tylko w cyklach, w których wystąpiło zaostrzenie. Zakres zmienności, wyznaczony w oparciu o średnią i SE, wykorzystano w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.

Tabela 36.
Zestawienie użyteczności stanów zdrowia POChP wykorzystanych w analizie

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
POChP łagodna	0,820 (0,800-0,840)	<i>INVOLVE</i> [15], <i>INHANCE</i> [4, 16], <i>INLIGHT 2</i> [28], <i>Price 2010</i> [39], <i>Price 2013</i> [38]
POChP umiarkowana	0,801 (0,794-0,809)	
POChP ciężka	0,774 (0,767-0,782)	
POChP bardzo ciężka	0,743 (0,730-0,756)	
Redukcja użyteczności /rok z powodu zaostrzenia lekkiego/umiarkowanego	0,01 (SE 0,007)	<i>Rutten-van Mólken 2009</i> [43]; <i>Price 2013</i> [38]
Redukcja użyteczności /rok z powodu zaostrzenia ciężkiego	0,042 (SE 0,009)	

Ponadto w celu zidentyfikowania alternatywnych wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych POChP przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończono dnia 30.08.2013 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [5]. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczności pacjentów z łagodną (GOLD 1), umiarkowaną (GOLD 2), ciężką (GOLD 3) oraz bardzo ciężką (GOLD 4) postacią POChP wg GOLD oraz użyteczności związanych z wystąpieniem zaostrzeń choroby. W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE.

Strategię wyszukiwania w bazie *Pubmed* skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*). W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

1. Nieadekwatna populacja,
2. Brak użyteczności stanów zdrowia (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
3. Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom zdefiniowanym w modelu wykorzystanym w bieżącej analizie.

Strategię wyszukiwania użyteczności w bazie *Pubmed* oraz diagram opisujący wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 8.3.

Odnaleziono szereg publikacji, w których podano użyteczności do analizowanych stanów zdrowotnych w modelu. W większości publikacji (m.in. *Lock 2011* [29], *Atsou 2011* [3], *Hoogendoorn 2010* [24], *Earnshaw 2009* [18], *Chuck 2008* [14], *Maniadakis 2006* [30], *Oostenbrink 2005* [36], *Borg 2004* [7]) wykorzystywano zestaw użyteczności przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Zestawienie najczęściej wykorzystywanych użyteczności stanów zdrowia POChP – analiza wrażliwości

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródła danych
POChP łagodna (GOLD 1)	0,8971	<i>Lock 2011 [29], Atsou 2011 [3], Hoogendoorn 2010 [24], Earnshaw 2009 [18], Chuck 2008 [14], Maniadakis 2006 [30], Oostenbrink 2005 [36], Borg 2004 [7]</i>
POChP umiarkowana (GOLD 2)	0,7551	
POChP ciężka (GOLD 3)	0,7481	
POChP bardzo ciężka (GOLD 4)	0,5493	

Przyjęcie powyższych wartości użyteczności testowano w ramach analizy wrażliwości. Wartości użyteczności zostały wyznaczone w oparciu o wyniki badanie obserwacyjnego przeprowadzonego wśród chorych na POChP z uwzględnieniem podziału według klasyfikacji GOLD (*Borg 2004 [7]*).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości rozważono ponadto alternatywną wartość obniżenia użyteczności związaną z wystąpieniem ciężkiego zaostrzenia choroby (*Rutten-van Mólken 2007 [44]*).

Tabela 38.
Zestawienie użyteczności stanów zdrowia POChP wykorzystanych w analizie wrażliwości

Stan zdrowia	<i>Rutten-van Mólken 2007 [44]</i>
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zaostrzenia ciężkiego	0,08

W związku z dostępnością wielu alternatywnych oszacowań użyteczności, uwzględnienie w analizie wrażliwości innych wartości było metodologicznie wskazane w kontekście zweryfikowania stabilności wyników analizy podstawowej.

4.2.1.7. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu Markowa parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia rozszerzającego oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc przedstawiono poniżej.

Tabela 39.
Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności

Parametr	Postać łagodna POChP	Postać umiarkowana POChP	Postać ciężka POChP	Postać bardzo ciężka POChP
Poprawa czynności płuc (pierwszy cykl modelu)	patrz Tabela 5			
Prawdopodobieństwo przejścia do następnego stopnia ciężkości POChP (kolejne cykle modelu)	0,91%			
Prawdopodobieństwo zaostrzeń POChP	patrz Tabela 9			

Parametr	Postać łagodna POChP	Postać umiarkowana POChP	Postać ciężka POChP	Postać bardzo ciężka POChP
Prawdopodobieństwo zgonu	0,000	0,003	0,006	0,024
Użyteczności stanu zdrowia	0,820	0,801	0,774	0,743

Tabela 40.
Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry kosztowe

Parametr		Analiza podstawowa - perspektywa wspólna	Dodatkowa analiza - perspektywa NFZ
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

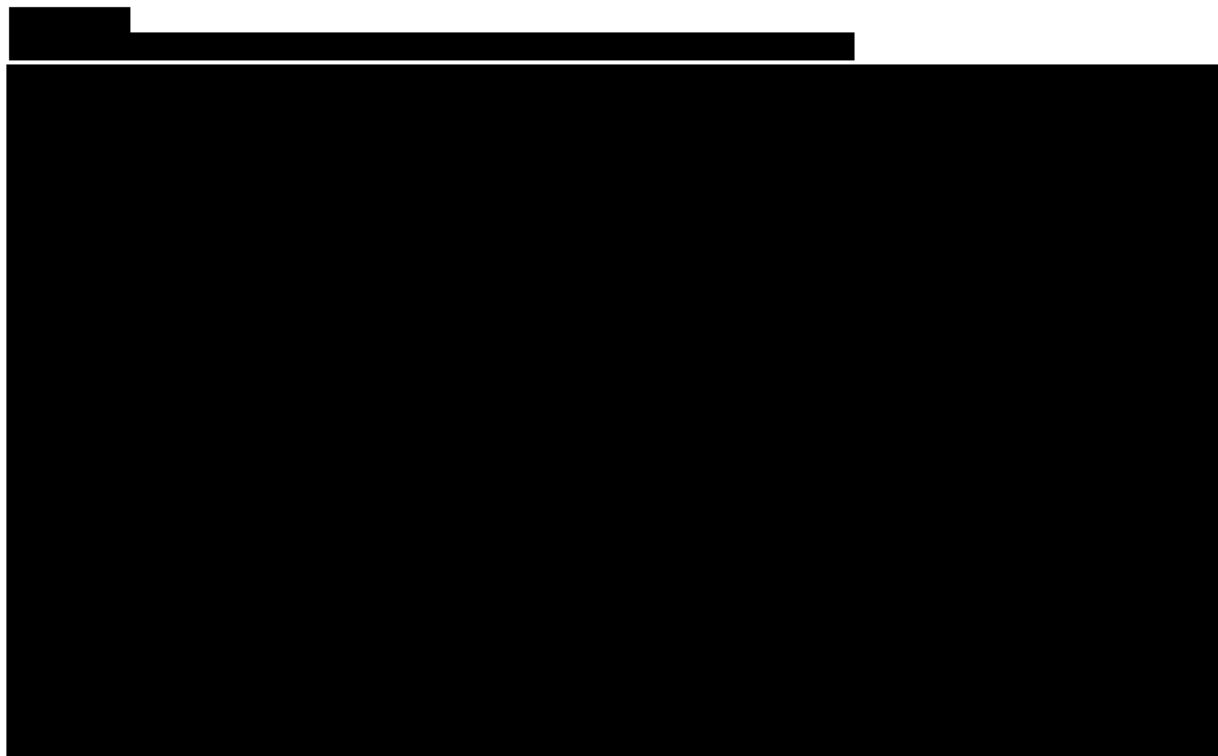
[Redacted text block]

4.3.1. Indakaterol versus salmeterol

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność

4.4.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla indakaterolu w dożywotnim horyzoncie czasowym obliczono w porównaniu do salmeterolu oraz formoterolu. Uśrednione wyniki uzyskano wykonując 10 000 „prób” metodą symulacji *Monte Carlo*.

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{IND} - \text{koszt}_{SAL/FOR}}{\text{efekt}_{IND} - \text{efekt}_{SAL/FOR}}$$

4.4.1.1. Indakaterol versus salmeterol

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted text]

[Redacted text]

4.4.1.2. Indakaterol *versus* formoterol

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.4.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

4.4.2.1. Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości

[Redacted text block containing the assumptions for the one-way sensitivity analysis]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza ekonomiczna indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza ekonomiczna indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								

[Redacted text block]

7

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Podkategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z indakaterolem		Wzrost	Ciężar ciała	Ciepota ciała	Ciężar serca
		Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała				
Leczenie standardowe	Podkategoria 1	170	75	170	75	170	75	36,5	250
	Podkategoria 2	170	75	170	75	170	75	36,5	250
Leczenie z indakaterolem	Podkategoria 1	170	75	170	75	170	75	36,5	250
	Podkategoria 2	170	75	170	75	170	75	36,5	250
Leczenie z indakaterolem (dodatkowo)	Podkategoria 1	170	75	170	75	170	75	36,5	250
	Podkategoria 2	170	75	170	75	170	75	36,5	250
Leczenie z indakaterolem (dodatkowo)	Podkategoria 1	170	75	170	75	170	75	36,5	250
	Podkategoria 2	170	75	170	75	170	75	36,5	250
Leczenie z indakaterolem (dodatkowo)	Podkategoria 1	170	75	170	75	170	75	36,5	250
	Podkategoria 2	170	75	170	75	170	75	36,5	250
Leczenie z indakaterolem (dodatkowo)	Podkategoria 1	170	75	170	75	170	75	36,5	250
	Podkategoria 2	170	75	170	75	170	75	36,5	250

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Onbrez Breezhaler®		Leczenie standardowe	Leczenie z Onbrez Breezhaler®	Leczenie standardowe	
	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek			Wzrost	Wiek
Grupa 1	170	65	170	65	170	65	170	65
Grupa 2	170	65	170	65	170	65	170	65
Grupa 3	170	65	170	65	170	65	170	65
Grupa 4	170	65	170	65	170	65	170	65
Grupa 5	170	65	170	65	170	65	170	65

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Onbrez Breezhaler®		Leczenie standardowe	Leczenie z Onbrez Breezhaler®
	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek		
Grupa 1	170	65	170	65	170	65
Grupa 2	170	65	170	65	170	65
Grupa 3	170	65	170	65	170	65
Grupa 4	170	65	170	65	170	65
Grupa 5	170	65	170	65	170	65

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Onbrez Breezhaler®		Leczenie standardowe	Leczenie z Onbrez Breezhaler®
	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek		
Grupa 1	170	60	170	60	170	60
Grupa 2	170	60	170	60	170	60
Grupa 3	170	60	170	60	170	60
Grupa 4	170	60	170	60	170	60
	170	60	170	60	170	60
Grupa 5	170	60	170	60	170	60
	170	60	170	60	170	60
Grupa 6	170	60	170	60	170	60
Grupa 7	170	60	170	60	170	60
Grupa 8	170	60	170	60	170	60
Grupa 9	170	60	170	60	170	60
Grupa 10	170	60	170	60	170	60
Grupa 11	170	60	170	60	170	60
Grupa 12	170	60	170	60	170	60
Grupa 13	170	60	170	60	170	60
Grupa 14	170	60	170	60	170	60
Grupa 15	170	60	170	60	170	60

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

4.4.3. Analiza scenariuszy skrajnych

4.4.3.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted text block]

3

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

3

7

[Redacted header information]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted footer information]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania indakaterolu w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline przez PubMed,*
- *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),*

oraz medyczne serwisy internetowe:

- *NICE (National Institute for Clinical Excellence),*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie zakończono dnia 30.08.2013 r.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową indakaterolu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji oraz limity ograniczające wyszukiwanie do analiz ekonomicznych zastosowane w bazie *PubMed* (ta sama strategia wyszukiwania w poszczególnych bazach) zamieszczono w załączniku (Rozdział 8.1).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy analizy farmakoekonomiczne oceniające opłacalność stosowania indakaterolu w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP. Charakterystykę odnalezionych analiz zamieszczono rozdziale 8.2, Tabela 69. Dodatkowo firma *Novartis* udostępniła model korporacyjny (*NIM „Novartis Indacaterol Model”*) dla produktu Onbrez®, wraz z opisem głównych założeń oraz wyników analizy ekonomicznej (patrz Tabela 70). W rozdziale 8.2 zestawiono podstawowe założenia i wyniki wpływające z materiałów dostarczonych przez firmę *Novartis*.

6. OGRANICZENIA ANALIZY

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono pokrótce potencjalne ograniczenia analizy:

- Należy zwrócić uwagę, że w praktyce stopnie zaawansowania POChP są ustalane, poza kryteriami spirometrycznymi, również na podstawie objawów podmiotowych, które nie są ściśle skorelowane z wartością FEV₁ [20, 45]. Dlatego też rozkład pacjentów w poszczególnych stopniach ciężkości POChP może różnić się w rzeczywistości od tego skalkulowanego (na potrzeby modelowania przebiegu choroby) na podstawie danych z badań klinicznych.
- Ponadto w modelu wykorzystano pomiary (*baseline* i w 12 tyg. leczenia) wartości FEV₁ z badań *INVOLVE* i *INLIGHT 2* wykonywane przed podaniem leku rozkurczowego, podczas gdy klasyfikacja GOLD opiera się na pomiarach po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela. Dane te nie były jednak dostępne w badaniach dla wszystkich wymaganych w modelu wyników.
- Ekstrapolacja danych klinicznych poza horyzont badań RCT, która wiąże się z koniecznością przyjęcia pewnych założeń dotyczących m.in. utrzymywania się stałego ryzyka zaostreń POChP w długim horyzoncie.
- Roczny spadek czynności płuc przekłada się na tempo naturalnego postępu POChP; w analizie skalkulowany przy użyciu mediany czasu do progresji choroby. Oznacza to, że utrata czynności płuc musi osiągnąć wystarczająco duży poziom, aby pacjent przeszedł do kolejnego stopnia nasilenia choroby. Wykorzystanie mediany czasu do progresji choroby może wpłynąć na niedoszacowanie lub przeszacowanie efektu zdrowotnego. Ponieważ takie samo tempo spadku FEV₁, w okresie długoterminowym, jest zastosowane do wszystkich ramion modelu wpływ ewentualnego niedoszacowania lub przeszacowania efektu zdrowotnego porównywanych interwencji nie jest znaczący na wyniki analizy w postaci współczynnika ICUR.
- Pewnym ograniczeniem analizy jest brak rozważenia wpływu wystąpienia zaostreń na stopień zaawansowania choroby. Jednakże nie było to możliwe ze względu na brak danych.
- W modelu nie rozważano bezpośrednio ryzyka zgonu z powodu wystąpienia epizodu zaostrezenia, uzależniając śmiertelność z powodu POChP od stopnia zaawansowania choroby (patrz rozdział 4.2.1.3). Jednakże biorąc pod uwagę częstsze występowanie ciężkich zaostreń oraz większą śmiertelność w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, można uznać, że ryzyko zgonu w przypadku ciężkich zaostreń jest pośrednio uwzględnione w modelu.
- Z uwagi na brak odpowiednich danych w badaniach włączonych do analizy klinicznej przyjęto, że częstość zaostreń jest jednakowa w każdym stopniu ciężkości POChP, a stany

zaawansowania są zróżnicowane jedynie proporcją zaostrzeń ciężkich i pozostałych. Założenie to analizowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

7. Dyskusja i wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy koszty-użyteczność indakaterolu (leku Onbrez Breezhaler®), nowego ultradługodziałającego leku z grupy agonistów receptora beta₂-adrenergicznego (LABA), w dwóch dawkach dobowych 150 µg i 300 µg, wskazują na jego większe korzyści zdrowotne w stosunku do powszechnie stosowanych refundowanych leków rozszerzających oskrzela w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – salmeterolu (Pulmoterol®, Serevent®, Serevent® Dysk) i formoterolu (Foradil®, Zafiron®, Oxodil® i in.). Uzyskany w analizie dodatkowy efekt zdrowotny (lata życia skorygowane o jakość) jest jednak niewielki, co wynika z niewielkiej różnicy skuteczności klinicznej leków oraz założenia jednakowego tempa długookresowej progresji choroby dla każdej z ocenianych interwencji.

Biorąc pod uwagę fakt, że POChP jest chorobą przewlekłą, w której koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia chorego, podstawowy wariant analizy zdecydowano się przeprowadzić w horyzoncie dożywotnim. Należy jednak mieć świadomość, że analiza w horyzoncie dożywotnim oznaczała konieczność ekstrapolowania wyników dotyczących skuteczności poza horyzont czasowy badań klinicznych dostarczających pierwotnych danych (maksymalny horyzont badań RCT dla indakaterolu wynosił 52 tygodnie - badanie *INVOLVE*, natomiast główny punkt końcowy związany z poprawą czynności płuc, oceniano w 12 tygodniu). W modelowaniu posłużono się strukturą procesu Markowa biorąc pod uwagę przewlekłą i postępującą naturę choroby oraz powtarzające się cyklicznie epizody zaostrzeń POChP. Stany zdrowotne uzależniono zarówno od stopnia ciężkości POChP, jak i występowania epizodów zaostrzeń POChP. Przyjęta struktura modelu jest zgodna z opublikowanymi modelami dotyczącymi leczenia POChP (m.in. *Rutten-van Mólken 2007* [44]). W modelu nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych innych niż zaostrzenia POChP. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa [8] wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa leczenia porównywanych terapii. W badaniach klinicznych oceniających skuteczność leków najczęściej zgłaszane działania niepożądane nie były poważne i występowały ze zbliżoną częstotliwością w porównywanych grupach [8]. Najbardziej powszechnymi działaniami niepożądanymi były pogorszenie objawów choroby, kaszel, zapalenie nosogardzieli i oraz zapalenie górnych dróg oddechowych w łagodnym/umiarkowanym nasileniu. Działania te nie są poważne i nie wymagają hospitalizacji, więc można uznać, że koszty ich leczenia nie są znaczące z punktu widzenia płatnika. Z tego względu w modelu nie uwzględniono wycofania z leczenia z powodu działań niepożądanych.

Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu

na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem indakaterolu w populacji chorych na POChP. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy analizy ekonomiczne oceniające efektywność kosztową indakaterolu w leczeniu POChP, tj. *Price 2011* [39], *Price 2013* [38] oraz *Guillermo Ariza 2012* [23]. W dwóch z trzech odnalezionych publikacji (*Price 2011*, *Price 2013*) jednym z analizowanych porównań było porównanie IND 150 vs SAL. Wyniki przedstawiono dla 3-letniego horyzontu czasowego [39, 38] oraz 5-letniego i dożywotniego (20-letniego) horyzontu czasowego [38]. W każdym z przypadków indakaterol okazał się strategią dominującą, tj. mniej kosztowną i bardziej skuteczną w porównaniu do leczenia salmeterolem. Należy zaznaczyć, iż dla warunków brytyjskich [38] dzienny koszt terapii indakaterolem był równy kosztowi terapii salmeterolem i wynosił 0,98 £, natomiast dla analizy przeprowadzonej w Niemczech [39] koszt dziennej dawki indakaterolu był nawet niższy niż koszt dziennej dawki salmeterolu. Niższe bądź równe koszty dziennej terapii indakaterolu w dawce 150 µg oraz salmeterolu w dawce 2 × 50 µg skutkują niższymi całkowitymi kosztami terapii z zastosowaniem IND 150 w rozpatrywanych horyzontach czasowych, stąd wynikają zapewne różnice w porównaniu do wyników niniejszej analizy. Dodatkowo efekt inkrementalny dla 20-letniego horyzontu czasowego zaczerpnięty z analizy *Price 2013* [38] jest podobny (nieco wyższy) niż efekt inkrementalny uzyskany w analizie wrażliwości przy założeniu 20-letniego horyzontu czasowego, a mianowicie 0,093 vs 0,086 (przy jednakowej stopie dyskontowej dla efektów, tj. 3,5% w skali roku). Publikacja *Guillermo Ariza 2012* [23] porównuje indakaterol z salmeterolem stosowanym w skojarzeniu z flutykazonem (50/500 µg dwa razy dziennie) oraz formoterolem stosowanym w skojarzeniu z budesonidem (9/320 µg dwa razy dziennie), dlatego nie można jej wyników porównać bezpośrednio z wynikami niniejszej analizy.

[Redacted text block]

³ przy założeniu średniego kursu GBP (1 £= 4,9205 PLN) z sierpnia 2013 r., zaczerpniętego z internetowej strony Narodowego Banku Polskiego (NBP)

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami określonymi w art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [47] oraz Raportem w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej 103/130 wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 (Monitor Polski 2012 r., poz. 836) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości **35 267 PLN** [49]. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 35\,267\text{ PLN}$, tj. **105 801 PLN/QALY**.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [13], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

- $ICUR < PKB \text{ per capita}$ – technologia wysoce efektywna kosztowo,
- $PKB \text{ per capita} < ICUR < 3 \times PKB \text{ per capita}$ – technologia efektywna kosztowo,
- $ICUR > 3 \times PKB \text{ per capita}$ – technologia nieefektywna kosztowo.

Przyjmując powyższe progi opłacalności należy uznać, że leczenie indakaterolem w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u pacjentów z POChP stanowi strategię efektywną kosztowo w porównaniu do salmeterolu [REDACTED]

Dla porównania z formoterolem zastosowanie indakaterolu w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u pacjentów z POChP stanowi strategię efektywną kosztowo [REDACTED]

Wnioski końcowe

Leczenie z udziałem indakaterolu (leku Onbrez Breezhaler®), nowego, wziewnego długodziałającego agonisty receptora β -adrenergicznego, podawanego raz dziennie, daje większy efekt kliniczny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do innych długodziałających β_2 -mimetyków, podawanych dwa razy dziennie (salmeterol, formoterol), które są obecnie refundowane.

Przyjmując granice opłacalności obowiązujące w Polsce należy uznać, że leczenie indakaterolem w dawce dziennej 150 μ g oraz 300 μ g w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u pacjentów z POChP stanowi strategię efektywną kosztowo lub wysoce efektywną kosztowo w porównaniu z salmeterolem oraz formoterolem w dożywotnim horyzoncie czasowym zarówno z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (NFZ i pacjenta), jak i z perspektywy NFZ.

8. ZAŁĄCZNIK

8.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania indakaterolu (produkt leczniczy Onbrez Breezhaler®) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP. Tabele zawierają hasła w zapisie wprowadzanym do wyszukiwarek.

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 29.08.2013 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	indacaterol	178
#2	"indacaterol" [Supplementary Concept]	123
#3	"5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one"	178
#4	QAB-149	178
#5	arcapta neohaler	178
#6	Onbrez	179
#7	(((((indacaterol) OR "indacaterol" [Supplementary Concept]) OR "5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one") OR QAB-149) OR arcapta neohaler) OR Onbrez	179
#8	economic*	479 747
#9	economics	583 386
#10	economic	657 676
#11	cost	557 718
#12	costs	243 429
#13	costing	2 572
#14	cost*	357 552
#15	cost-effectiveness	81 554
#16	cost-utility	2 298
#17	cost-benefit	73 822
#18	pharmacoeconomic	14 537

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#19	pharmacoeconomic*	5 733
#20	financ*	112 994
#21	CEA	22 807
#22	CUA	1 362
#23	CBA	24 640
#24	willingness-to-pay	2 148
#25	model	1 229 993
#26	model*	1 316 452
#27	decision tree	11 358
#28	probabilistic	11 867
#29	deterministic	8 056
#30	Markov	15 840
#31	simulation	209 366
#32	microsimulation	385
#33	((((((((((((((((((((((((economic*) OR economics) OR economic) OR cost) OR costs) OR costing) OR cost*) OR cost-effectiveness) OR cost-utility) OR cost-benefit) OR pharmacoeconomic) OR pharmacoeconomic*) OR financ*) OR CEA) OR CUA) OR CBA) OR willingness-to-pay) OR model) OR model*) OR decision tree) OR probabilistic) OR deterministic) OR Markov) OR simulation) OR microsimulation	2 341 262
#34	((((((indacaterol) OR "indacaterol" [Supplementary Concept]) OR "5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one") OR QAB-149) OR arcapta neohaler) OR Onbrez)) AND (((((((((((((((((((((((((economic*) OR economics) OR economic) OR cost) OR costs) OR costing) OR cost*) OR cost-effectiveness) OR cost-utility) OR cost-benefit) OR pharmacoeconomic) OR pharmacoeconomic*) OR financ*) OR CEA) OR CUA) OR CBA) OR willingness-to-pay) OR model) OR model*) OR decision tree) OR probabilistic) OR deterministic) OR Markov) OR simulation) OR microsimulation)	18

Tabela 66. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (data wyszukiwania 30.08.2013 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	indacaterol	130
#2	"5-(2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one"	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#3	QAB-149	0
#4	arcapta neohaler	0
#5	Onbrez	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	130
#7	#6 AND "Economic evaluations"	2

Tabela 67.
Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data wyszukiwania 30.08.2013 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	indacaterol	13
#2	QAB-149	0
#3	arcapta neohaler	0
#4	Onbrez	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	13
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) IN NHSEED	3

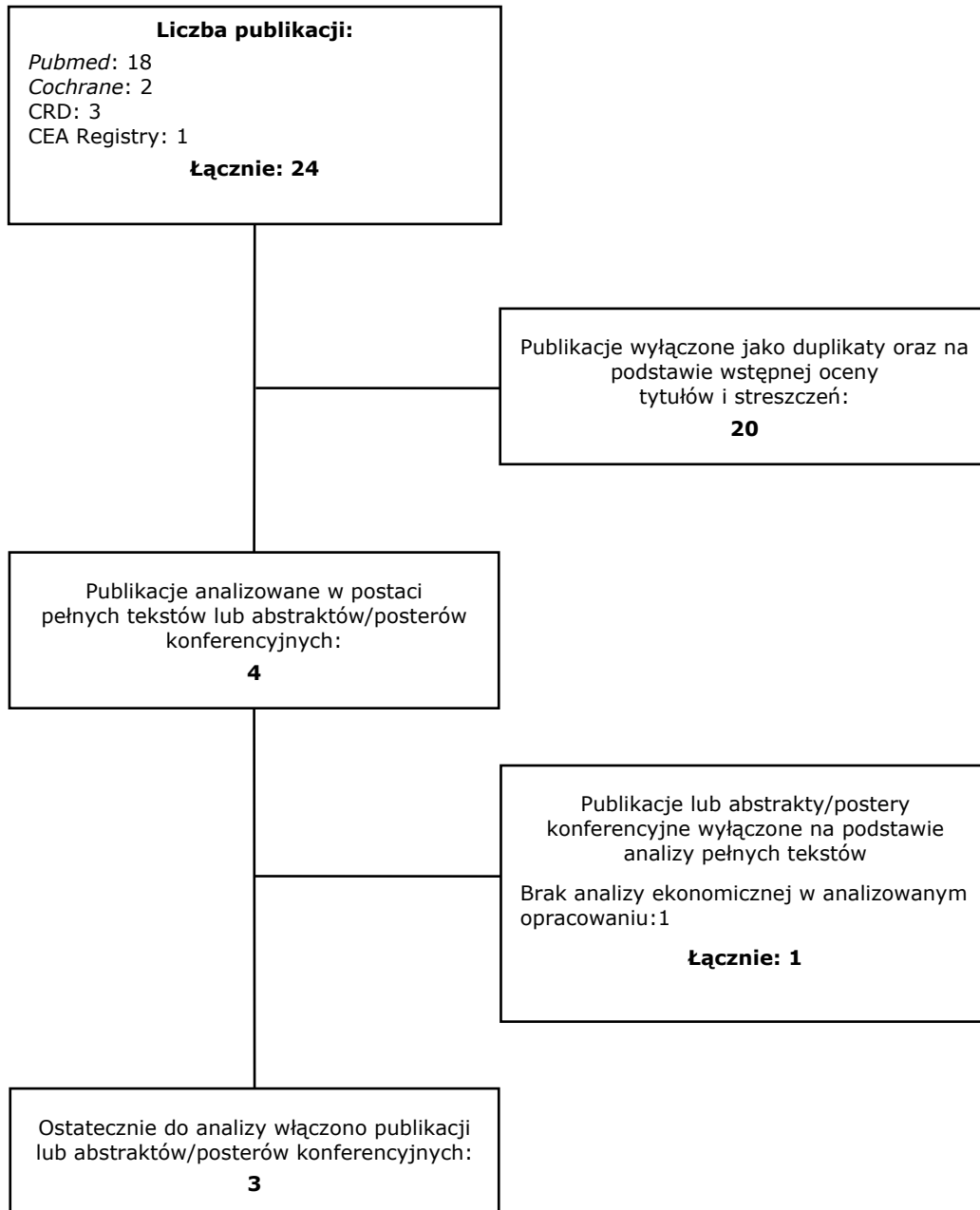
Tabela 68.
Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data wyszukiwania 30.08.2013 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	indacaterol	1
#2	QAB-149	0
#3	arcapta neohaler	0
#4	Onbrez	0
#5	łącznie	1

wyszukiwarka dostępna na stronie: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx>

8.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Wykres 15.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



8.2. Przegląd analiz ekonomicznych

Tabela 69.
Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania indakaterolu w leczeniu POChP

Publikacja	Interwencje /populacja	Technika analityczna /horyzont czasowy	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe kosztów	Efekty zdrowotne	Wyniki
Price 2011 [39]	<p>Indakaterol (150 µg) versus salmeterol (50 µg dwa razy dziennie): IND 150 vs SAL</p> <p>Indakaterol (150 µg) versus tiotropium (18 µg): IND 150 vs TIO</p> <p>Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)</p>	<p>CUA; model Markowa; stany w modelu:</p> <ul style="list-style-type: none"> wg postaci POChP klasyfikacji GOLD „łagodna” (I), „umiarkowana” (II), „ciężka” (III), „bardzo ciężka” (IV); w każdej z postaci możliwe dwa dodatkowe stany odpowiadające wystąpieniu zaostrzeń: „zaostrzenie ciężkie”, „zaostrzenie nie ciężkie” zgon <p>Możliwe przejścia w modelu: (1) wystąpienie zaostrzeń ciężkich, (2) wystąpienie zaostrzeń nie ciężkich, (3) przejście do innej postaci POChP, (4) pozostanie w tym samym stanie lub (5) zgon.</p> <p>Długość cyklu – 3 miesiące, stopa dyskontowa = 3% (dla kosztów i efektów) /3 lata</p>	<p>Niemcy</p> <p>/EUR (€)</p> <p>/płatnika publicznego</p>	<p>Bezpośrednie i pośrednie koszty terapii podtrzymującej oraz koszty zaostrzeń (terapia LAMA, LABA, pozostałe leki (np. kortykosteroidy, antybiotyki, itd.), koszty wizyt monitorujących, spirometrii, szczepienie p. grypie, koszty transportu, koszty hospitalizacji, koszty zaostrzeń)</p>	<p>Badanie INHANCE, INLIGHT-2</p> <ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń ciężkich i „nie ciężkich” (w zależności od postaci choroby) zmiana stanu postaci POChP (dane „z poziomu pacjenta”) <p>Użyteczności pochodziły z badań klinicznych (III faza) dla indakaterolu:</p> <ul style="list-style-type: none"> postać POChP: łagodna: 0,82 (0,8-0,84), umiarkowana: 0,80 (0,794-0,809), ciężka: 0,77 (0,767-0,782), bardzo ciężka: 0,743 (0,73-0,756). <p>Obniżenie użyteczności zaczerpnięte z literatury [44]:</p> <ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia POChP: ciężkie 0,08 umiarkowane lub łagodne: 0,01 	<p>Horyzont 3-letni</p> <p>QALY: IND 150: 2,13; TIO: 2,12 Zyskane QALY: 0,008 IND 150: 2,13; SAL: 2,12 Zyskane QALY: 0,009</p> <p>Koszty: IND 150: €2067; TIO: €2415 Różnica kosztów: - €348 IND 150: €2043; SAL: €2179 Różnica kosztów: - €136</p> <p>ICUR: IND 150 vs TIO: IND terapia dominująca IND 150 vs SAL: IND terapia dominująca</p> <p>Wnioski: Dla przeprowadzonych porównań indakaterol w dawce 150 µg jest opcją kosztowo-efektywną, tj. pozostaje terapią bardziej skuteczną oraz tańszą.</p>

Publikacja	Interwencje /populacja	Technika analityczna /horyzont czasowy	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe kosztów	Efekty zdrowotne	Wyniki
Price 2013 [38]	Indakaterol (150 µg) versus salmeterol (50 µg dwa razy dziennie): IND 150 vs SAL	<p>CUA; model Markowa; stany w modelu:</p> <ul style="list-style-type: none"> wg postaci POChP klasyfikacji GOLD „łagodna” (I), „umiarkowana” (II), „ciężka” (III), „bardzo ciężka” (IV); w każdej z postaci możliwe dwa dodatkowe stany odpowiadające wystąpieniu zaostrzeń: „zaostrzenie ciężkie”, „zaostrzenie nie ciężkie” <p>Możliwe przejścia w modelu: (1) wystąpienie zaostrzeń ciężkich, (2) wystąpienie zaostrzeń nie ciężkich, (3) przejście do innej postaci POChP, (4) pozostanie w tym samym stanie lub (5) zgon.</p> <p>Długość cyklu – 3 miesiące, stopa dyskontowa = 3,5% (dla kosztów i efektów)</p> <p>/3 lata (dodatkowo 5 lat oraz dożywni (20 lat))</p>	Wielka Brytania /GBP (£) /płatnika publicznego (NHS)	Bezpośrednie i pośrednie koszty terapii podtrzymującej oraz koszty zaostrzeń (terapia LAMA, LABA, pozostałe leki (np. kortykosteroidy, antybiotyki, itd.), koszty wizyt monitorujących, spirometrii, szczepienie p. grypie, koszty transportu, koszty hospitalizacji, koszty zaostrzeń)	<p>Badanie INHANCE, INLIGHT-2</p> <ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń ciężkich i „nie ciężkich” (w zależności od postaci choroby) zmiana stanu postaci POChP (dane „z poziomu pacjenta”) <p>Użyteczności pochodzący z badań klinicznych (III faza) dla indakaterolu:</p> <ul style="list-style-type: none"> postać POChP: łagodna: 0,82 (0,8-0,84), umiarkowana: 0,80 (0,794-0,809), ciężka: 0,77 (0,767-0,782), bardzo ciężka: 0,743 (0,73-0,756). <p>Obniżenie użyteczności zaczerpnięte z literatury [43]:</p> <ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia POChP: ciężkie: 0,042 umiarkowane lub łagodne: 0,01 	<p>Horyzont 3-letni</p> <p>QALY:</p> <p>IND 150: 2,158; TIO: 2,150 Zyskane QALY: 0,008</p> <p>IND 150: 2,158; SAL: 2,149 Zyskane QALY: 0,008</p> <p>IND 300: 2,162; TIO: 2,151 Zyskane QALY: 0,011</p> <p>Koszty:</p> <p>IND 150: £4534; TIO: £4781 Różnica kosztów: - £248</p> <p>IND 150: £4583; SAL: £4692 Różnica kosztów: - £110</p> <p>IND 300: £4501; TIO: £4760 Różnica kosztów: - £259</p> <p>ICUR:</p> <p>IND 150 vs TIO: IND terapia dominująca</p> <p>IND 150 vs SAL: IND terapia dominująca</p> <p>IND 300 vs TIO: IND terapia dominująca</p> <p>Horyzont 5-letni i dożywni (20 lat):</p> <p>ICUR:</p> <p>IND 150 vs TIO: IND terapia dominująca</p> <p>IND 150 vs SAL: IND terapia dominująca</p> <p>IND 300 vs TIO: IND terapia dominująca</p> <p>Wnioski:</p> <p>Wyniki analizy pokazują, że indakaterol jest terapią dominującą zarówno dla porównania z tiotropium jak i salmeterolem (wyniki analizy podstawowej) oraz pozostaje kosztowo efektywny przy założeniach przyjętych w ramach analizy wrażliwości.</p>
	Indakaterol (150 µg) versus tiotropium (18 µg): IND 150 vs TIO					
	Indakaterol (300 µg) versus tiotropium (18 µg): IND 300 vs TIO					
	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)					

Publikacja	Interwencje /populacja	Technika analityczna /horyzont czasowy	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe koszty	Efekty zdrowotne	Wyniki
Guillermo Ariza 2012 [23]	<p>Indakaterol (150 µg) versus salmeterol/flutykazon (50/500 µg dwa razy dziennie): IND 150 vs SAL/FLU</p> <p>Indakaterol (150 µg) versus formoterol/budezonid (9/320 µg dwa razy dziennie): IND 150 vs FOR/BUD</p> <p>Indakaterol (150 µg) versus tiotropium (18 µg): IND 150 vs TIO</p> <p>Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)</p>	<p>CEA, CUA; model Markowa; stany w modelu:</p> <ul style="list-style-type: none"> wg postaci POChP klasyfikacji GOLD „łagodna” (I), „umiarkowana” (II), „ciężka” (III), „bardzo ciężka” (IV); w każdej z postaci możliwe dwa dodatkowe stany odpowiadające wystąpieniu zaostrzeń: „zaostrzenie ciężkie”, „zaostrzenie nie ciężkie” zgon <p>Możliwe przejścia w modelu: (1) wystąpienie zaostrzeń ciężkich, (2) wystąpienie zaostrzeń nie ciężkich, (3) przejście do innej postaci POChP, (4) pozostanie w tym samym stanie lub (5) zgon.</p> <p>Długość cyklu – 3 miesiące, stopa dyskontowa = 5% (dla kosztów i efektów)</p> <p>/5-letni horyzont czasowy</p>	<p>Kolumbia</p> <p>/USD (\$)</p> <p>/płatnika publicznego</p>	<p>Uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> koszty leków koszty terapii podtrzymujących koszty zaostrzeń 	<p>Zmiana wartości wyjściowej FEV₁ po 12 tyg. leczenia dla porównań IND 150 vs SAL/FLU oraz vs FOR/BUD przyjęto na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej. Dla porównania IND 150 vs TIO przyjęto zmianę stanu postaci POChP (na podstawie danych „z poziomu pacjenta”) [39]</p> <p>Użyteczności pochodziły z badań klinicznych (III faza) dla indakaterolu:</p> <ul style="list-style-type: none"> postać POChP: łagodna: 0,82 (0,8-0,84), umiarkowana: 0,80 (0,794-0,809), ciężka: 0,77 (0,767-0,782), bardzo ciężka: 0,743 (0,73-0,756). <p>Obniżenie użyteczności zaczerpnięte z literatury [44]:</p> <ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia POChP: ciężkie: 0,08 umiarkowane lub łagodne: 0,01 	<p>Horyzont 5-letni</p> <p>LYG:</p> <p>IND 150 vs SAL/FLU: 0,003 IND 150 vs FOR/BUD: 0,007 IND 150 vs TIO: nie podano</p> <p>QALYG:</p> <p>IND 150 vs SAL/FLU: 0,004 IND 150 vs FOR/BUD: 0,010 IND 150 vs TIO: nie podano</p> <p>Koszt inkrementalny:</p> <p>IND 150 vs SAL/FLU: - \$411 IND 150 vs FOR/BUD: - \$908 IND 150 vs TIO: nie podano</p> <p>ICUR:</p> <p>IND 150 vs SAL/FLU: IND 150 terapia dominująca IND 150 vs FOR/BUD: IND 150 terapia dominująca IND 150 vs TIO: \$2584/QALY</p> <p>Wnioski:</p> <p>Wyniki analizy wskazują, że zastąpienie salmeterolu+flutykazon lub formoterolu +budezonid przez indakaterol będzie prawdopodobnie skutkowało oszczędnościami w Kolumbijskim systemie ochrony zdrowia</p>

Tabela 70.
Charakterystyka modelu dostarczonego przez firmę *Novartis Poland Sp. z o.o.*

Publikacja	Interwencje /populacja	Technika analityczna /horyzont czasowy	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe kosztów	Efekty zdrowotne	Wyniki
"Indacaterol maleate (QAB) core cost-effectiveness and budget impact model – Technical Report" (model oraz materiały dostarczone przez firmę <i>Novartis Poland Sp. z o.o.</i>)	Indakaterol (150 µg) versus salmeterol (50 µg dwa razy dziennie): IND vs SAL	CUA*/ 3 lata (z możliwością wybrania horyzontu od roku do 20 lat). W analizie wrażliwości testowano dożywni horyzont czasowy)	Wielka Brytania/£/ płatnika publicznego (NHS UK)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leki (IND, SAL, FOR, TIO); ▪ Leki towarzyszące (szczepienie przeciwko grypie, teofilina, mukolityki, dostępne glikokortykosteroidy); ▪ Opieka zdrowotna; ▪ Badania laboratoryjne; ▪ Leczenie szpitalne <p>Koszty jednostkowe przyporządkowano do stopni ciężkości POChP.</p>	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	<p>IND vs SAL – IC: £22; IQALY:0,009 ICUR: £2 454,05 ICUR (dożywni): £1 130,54</p>
	Indakaterol (300 µg) versus formoterol (12 µg dwa razy dziennie): IND vs FOR					<p>IND vs FOR IC: -£137,65; IQALY:0,018 ICUR: IND terapia dominująca</p> <p>IND vs FOR (generyk) IC: £373,05; IQALY:0,018 ICUR: £20 893,81 ICUR (dożywni): £5 296,58</p>
	Indakaterol (150 µg, 300 µg) versus tiotropium (18 µg): IND vs TIO					<p>IND 150 vs TIO IC: -£115; IQALY:0,008 ICUR: IND 150 terapia dominująca</p> <p>IND 300 vs TIO IC: -£146; IQALY:0,011 ICUR: IND 300 terapia dominująca</p>
Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)						

*CUA – analiza koszty-użyteczność (ang. *Cost-Utility Analysis*)

8.3. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia dla POChP.

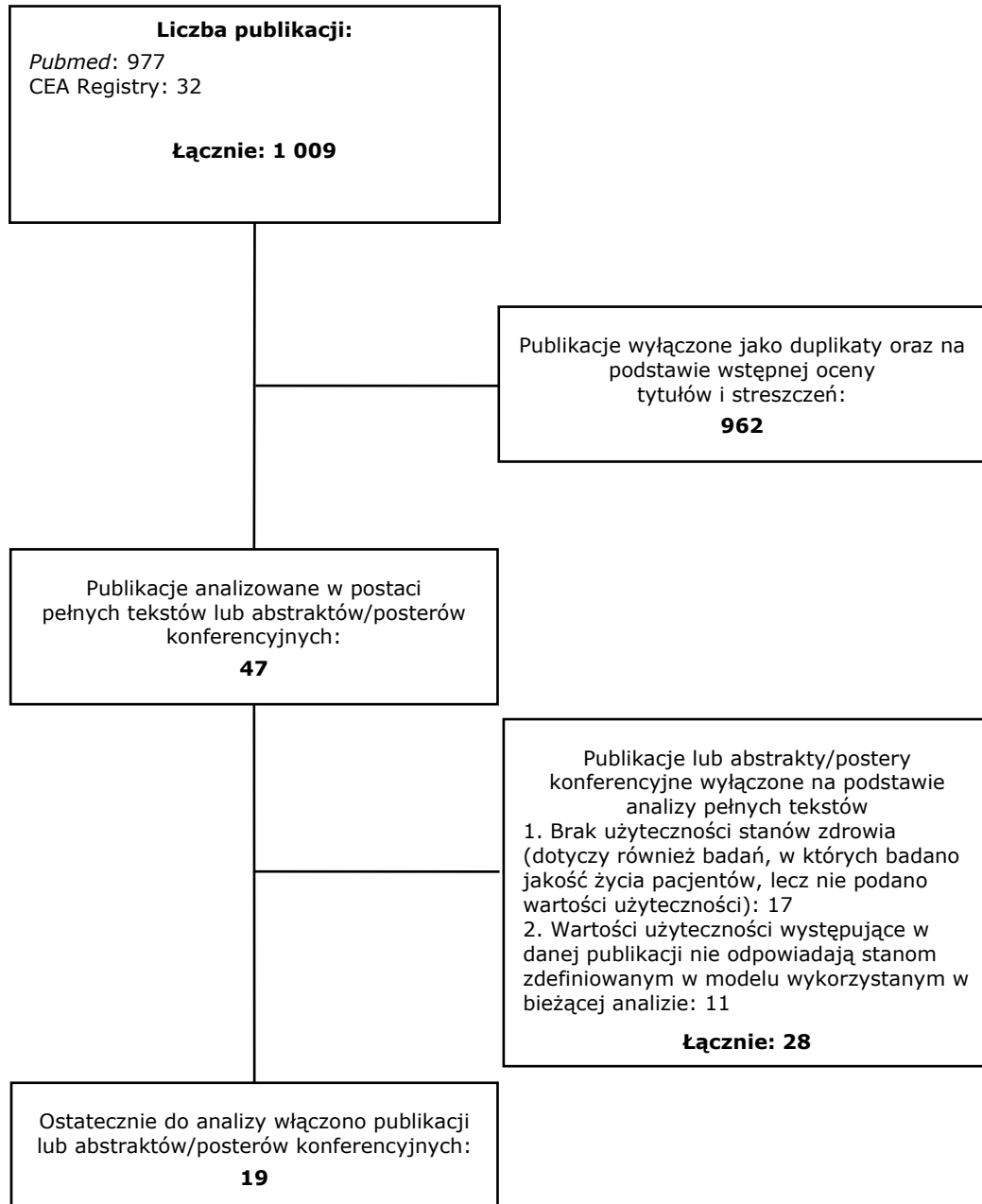
Tabela 71.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 30.08.2013 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	chronic obstructive pulmonary disease	36 727
#2	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	20 547
#3	COPD	40 327
#4	COAD	37 116
#5	Chronic Obstructive Airway Disease	37 456
#6	Chronic Obstructive Lung Disease	39 455
#7	Airflow Obstruction, Chronic	37 609
#8	Airflow Obstructions, Chronic	36 729
#9	Chronic Airflow Obstructions	36 729
#10	Chronic Airflow Obstruction	37 609
#11	((((((((chronic obstructive pulmonary disease) OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR COPD) OR COAD) OR Chronic Obstructive Airway Disease) OR Chronic Obstructive Lung Disease) OR Airflow Obstruction, Chronic) OR Airflow Obstructions, Chronic) OR Chronic Airflow Obstructions) OR Chronic Airflow Obstruction	44 303
#12	"quality adjusted"	9 259
#13	"cost utility"	2 300
#14	"cost benefit"	60 591
#15	"cost utilities"	10
#16	CUA	1 363
#17	"health utilities"	655
#18	"36-item short-form"	2 100
#19	"12-item short-form"	360
#20	"standard gamble"	641

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#21	"time tradeoff"	200
#22	"time trade-off"	731
#23	QALY	8 957
#24	QALYs	8 511
#25	QOL	18 102
#26	QWB	161
#27	EQ 5D	2 622
#28	EUROQOL	2 005
#29	EURO QOL	106
#30	HUI	11 725
#31	HUI2	115
#32	HUI3	226
#33	SF-36	12 158
#34	SF-12	1 983
#35	TTO	587
#36	VAS	28 220
#37	ICER	1 518
#38	ICERs	523
#39	ICUR	37
#40	ICURs	14
#41	(((((("quality adjusted") OR "cost utility") OR "cost benefit") OR "cost utilities") OR CUA) OR "health utilities") OR "36-item short-form") OR "12-item short-form") OR "standard gamble") OR "time tradeoff") OR "time trade-off") OR QALY) OR QALYs) OR QOL) OR QWB) OR EQ 5D) OR EUROQOL) OR EURO QOL) OR HUI) OR HUI2) OR HUI3) OR SF-36) OR SF-12) OR TTO) OR VAS) OR ICER) OR ICERs) OR ICUR) OR ICURs	137 090

8.3.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Wykres 16.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



8.4. Ceny leków uwzględnionych w analizie

Tabela 73.
Refundowane preparaty zawierające formoterol, salmeterol

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania za opakowanie 2013/2014 [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy – 2013/2014 [PLN]	Cena detaliczna – 2013/2014 [PLN]
Formoterol	Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990620777	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	121,40/120,33	ryczałt	████████	████████
	Diffumax Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446		122,32/121,24	ryczałt	████████	████████
	Foradil, proszek do inhalacji w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990792924		61,16/60,62	ryczałt	████████	████████
	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109523		61,16/60,62	ryczałt	████████	████████
	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400		61,16/60,62	ryczałt	████████	████████

Analiza ekonomiczna indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania za opakowanie 2013/2014 [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy – 2013/2014 [PLN]	Cena detaliczna – 2013/2014 [PLN]
	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446		116,57/115,54	ryczałt	██████	██████
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 mcg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445219		30,58/30,31	ryczałt	██████	██████
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 mcg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318		54,06/53,60	ryczałt	██████	██████
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990849000		61,16/60,62	ryczałt	██████	██████
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	120 kaps.	5909990937981		116,63/115,61	ryczałt	██████	██████
	Zafiron, proszek w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990975914		61,16/60,62	ryczałt	██████	██████
Salmetero	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109424		61,16/60,62	ryczałt	██████	██████

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania za opakowanie 2013/2014 [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy – 2013/2014 [PLN]	Cena detaliczna – 2013/2014 [PLN]
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	5909991109431		91,74/90,93	ryczałt	■	■
	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653		61,16/60,62	ryczałt	■	■
	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990623099		61,16/60,62	ryczałt	■	■
	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990437825		61,16/60,62	ryczałt	■	■

Tabela 74.
Refundowane preparaty zawierające metyloksantyn (teofilina) [35]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za DDD – NFZ [PLN]	Koszt za DDD – persp. wspólna [PLN]
Teofilina	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina -	8,04	5,92	ryczałt	5,32	■	■
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114		8,84	4,73	ryczałt	7,31	■	■

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za DDD – NFZ [PLN]	Koszt za DDD – persp. wspólna [PLN]
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213		11,80	7,1	ryczałt	7,90	■	■
	Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.	5909990261215		11,83	11,83	ryczałt	4,00	■	■
	Theospirex retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910		8,43	5,92	ryczałt	5,71	■	■
	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926		12,13	11,83	ryczałt	4,30	■	■

DDD = 400 mg (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03DA04, ostatni dostęp 29.08.2013 r.)

Tabela 75.
Refundowane preparaty zawierające budezonidu* [35]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za DDD – NFZ [PLN]	Koszt za DDD – persp. wspólna [PLN]
Budezonid	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	5909990335169	200 .1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	72,38	70,78	ryczałt	6,93	■	■
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	5909990335176		74,4	70,78	ryczałt	8,95	■	■
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 200 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926213		25,31	21,24	ryczałt	7,27	■	■
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 400 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926312		42,47	42,47	ryczałt	3,2	■	■

Analiza ekonomiczna indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za DDD – NFZ [PLN]	Koszt za DDD – persp. wspólna [PLN]
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909990826773		58,4	58,4	ryczałt	3,2	■	■
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733		86,98	86,98	ryczałt	3,2	■	■
	Neplit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337354		51,49	35,39	ryczałt	19,3	■	■
	Neplit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323		77,84	70,78	ryczałt	12,39	■	■
	Neplit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 mcg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286		65,24	65,24	ryczałt	5,33	■	■
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445615		88,85	88,85	ryczałt	3,2	■	■
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445714		78,41	58,4	ryczałt	23,21	■	■
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445813		112,54	86,98	ryczałt	28,76	■	■
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	5909990677313		44,88	35,39	ryczałt	12,69	■	■
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.	5909990677412		41,04	35,39	ryczałt	8,85	■	■
	Ribuspir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj. (z ustnik.)	5909990335183		72,38	70,78	ryczałt	6,93	■	■

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za DDD – NFZ [PLN]	Koszt za DDD – persp. wspólna [PLN]
	Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj. (z komorą inhal.)	5909990335190		74,4	70,78	ryczałt	8,95	■	■
	Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991033224		78,41	70,78	ryczałt	12,96	■	■
	Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw.	5909991033248		74,97	70,78	ryczałt	9,52	■	■

DDD = 0,8 mg (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03BA02, ostatni dostęp 29.08.2013 r.); nd – nie dotyczy, rozważano jedynie leki w postaci proszku do inhalacji
 *zakres wskazań objętych refundacją: *Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli* [35]

Tabela 76.
Refundowane preparaty zawierające prednizon* [35]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za DD – NFZ [PLN]	Koszt za DDD – persp. wspólna [PLN]
Prednizon	Encorton, tabl. , 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednizon	3,96	0,8	ryczałt	3,96	■	■
	Encorton, tabl. , 5 mg	20 tabl.	5909990297016		6,01	3,98	ryczałt	5,23	■	■
	Encorton, tabl. , 5 mg	100 tabl.	5909990297023		20,88	19,9	ryczałt	6,31	■	■
	Encorton, tabl. , 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329		11,34	7,96	ryczałt	6,58	■	■
	Encorton, tabl. , 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428		15,92	15,92	ryczałt	4,27	■	■

DD = 30 mg [22]; *zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją zawiera *Obturacyjne choroby płuc* [35]

Tabela 77.
Refundowane preparaty zawierające amoksyycylinę [35]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za DDD – NFZ [PLN]	Koszt za DDD – persp. wspólna [PLN]
Amoksyycylina	Amotaks, tabl. , 1 g	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691319	88.1., Penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postacie farmaceutyczne	16,22	14,87	ryczałt	4,55	■	■
	Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	16 kaps. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691517		10,34	7,44	ryczałt	6,1	■	■
	Amotaks, granulaty do sporządzenia zawiesiny doustnej, 500 mg/5ml	60 ml (39,2 g)	5909990794379		16,61	16,61	ryczałt	3,2	■	■
	Amotaks DIS, tabl. , 500 mg	16 tabl.	5909991043520		8,31	7,44	ryczałt	4,07	■	■
	Amotaks DIS, tabl. , 750 mg	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043629		12,07	11,15	ryczałt	4,12	■	■
	Amotaks DIS, tabl. , 1 g	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043728		14,87	14,87	ryczałt	3,2	■	■
	Duomox, tabl. , 250 miligram	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063215		7,54	4,65	ryczałt	6,09	■	■
	Duomox, tabl. , 500 miligram	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063314		12,13	9,29	ryczałt	6,04	■	■
	Duomox, tabl. , 1000 miligram	20 tabl.	5909990063413		18,23	18,23	ryczałt	3,2	■	■
	Duomox, tabl. , 375 miligram	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328314		9,78	6,97	ryczałt	6,01	■	■
	Duomox, tabl. , 750 miligram	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328413		14,47	13,94	ryczałt	3,73	■	■

Analiza ekonomiczna indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za DDD – NFZ [PLN]	Koszt za DDD – persp. wspólna [PLN]
	Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	16 kaps.	5909990066018		4,55	3,72	ryczałt	4,03	■	■
	Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	16 kaps.	5909990066117		8,32	7,44	ryczałt	4,08	■	■
	Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5ml	100 ml	5909990083619		9,74	9,74	ryczałt	3,2	■	■
	Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,125 g/5 ml	60 ml (5,1 g)	5909990086580		5,27	4,15	ryczałt	4,32	■	■
	Ospamox, tabl. powł., 0,5 g	16 tabl.	5909990293124		8,23	7,44	ryczałt	3,99	■	■
	Ospamox, tabl. powł., 0,75 g	16 tabl.	5909990293223		11,94	11,15	ryczałt	3,99	■	■
	Ospamox, tabl. powł., 1 g	16 tabl.	5909990293322		14,03	14,03	ryczałt	3,2	■	■
	Ospamox 1000 mg, tabl. , 1000 mg	20 tabl.	5909990778041		18,02	18,02	ryczałt	3,2	■	■

DDD= 1 g (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01CA04, ostatni dostęp 29.08.2013 r.)

8.5. Ceny punktów uwzględnionych świadczeń

Tabela 78.
Ceny punktów uwzględnionych świadczeń

Rodzaj świadczenia	Średnia cena punktu [PLN]	Minimalna cena punktu [PLN]	Maksymalna cena punktu [PLN]
Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie: Produkt 11.2150.042.02 TLENOTERAPIA DOMOWA	■	■	■
Rehabilitacja lecznicza: Produkt 05.4300.309.02 REHABILITACJA PULMONOLOGICZNA W WARUNKACH STACJONARNYCH	■	■	■
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna: Produkt 02.1270.001.02 ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE GRUŻLICY I CHOROBY PŁUC	■	■	■
Leczenie szpitalne: Produkt 03.4272.030.02 CHOROBY PŁUC - HOSPITALIZACJA	■	■	■

tabela przedstawia stan na 28.08.2013 r. [25]

8.6. Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych

Tabela 79.
Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2012 r. [21]

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
63	0,02236	0,00933	82	0,09316	0,06253
64	0,02389	0,01006	83	0,10115	0,07014
65	0,02549	0,01083	84	0,10970	0,07840
66	0,02717	0,01166	85	0,11883	0,08733
67	0,02896	0,01255	86	0,12859	0,09698
68	0,03088	0,01353	87	0,13901	0,10737
69	0,03298	0,01464	88	0,15012	0,11856
70	0,03529	0,01591	89	0,16199	0,13062
71	0,03785	0,01740	90	0,17458	0,14352

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
72	0,04072	0,01914	91	0,18808	0,15752
73	0,04394	0,02121	92	0,20235	0,17245
74	0,04754	0,02366	93	0,21739	0,18830
75	0,05157	0,02655	94	0,23320	0,20508
76	0,05604	0,02994	95	0,24977	0,22278
77	0,06098	0,03387	96	0,26709	0,24138
78	0,06641	0,03837	97	0,28515	0,26086
79	0,07234	0,04348	98	0,30392	0,28120
80	0,07877	0,04921	99	0,32337	0,30236
81	0,08570	0,05555	100	0,34347	0,32429

9. SPIS TABEL

[REDACTED]	15
[REDACTED]	17
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – średnia wieku i rozkład płci	20
Tabela 4 Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkład stopnia ciężkości POChP	21
Tabela 5. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami ciężkości POChP w porównywanych grupach w początkowym okresie leczenia (12 tyg.)	22
Tabela 6. Współczynniki równania regresji wyznaczającego wartości należne FEV ₁ w populacji zdrowej pacjentów [19]	24
Tabela 7. Iloraz częstości oraz odsetek zaostrzeń POChP w grupie <i>placebo</i>	25
Tabela 8. Odsetki ciężkich i pozostałych zaostrzeń POChP w grupie <i>placebo</i> dla poszczególnych stopni zaawansowania POChP	26
Tabela 9. Prawdopodobieństwo zaostrzeń w podziale na ciężkie i pozostałe zaostrzenia w poszczególnych stopniach zaawansowania POChP	27
Tabela 10 Ryzyko zgonu z powodu POChP	28
[REDACTED]	31
[REDACTED]	32
[REDACTED]	32
[REDACTED]	33
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38
[REDACTED]	38
[REDACTED]	39
[REDACTED]	39
[REDACTED]	40
[REDACTED]	40
[REDACTED]	40
[REDACTED]	42
[REDACTED]	43
[REDACTED]	43

[Redacted]	44
[Redacted]	45
[Redacted]	45
[Redacted]	45
[Redacted]	46
[Redacted]	46
[Redacted]	46
Tabela 36. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia POChP wykorzystanych w analizie	48
Tabela 37. Zestawienie najczęściej wykorzystywanych użyteczności stanów zdrowia POChP – analiza wrażliwości	49
Tabela 38. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia POChP wykorzystanych w analizie wrażliwości	49
Tabela 39. Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności	49
[Redacted]	50
[Redacted]	51
[Redacted]	53
[Redacted]	55
[Redacted]	56
[Redacted]	57
[Redacted]	58
[Redacted]	61
[Redacted]	62
[Redacted]	63
[Redacted]	65
[Redacted]	69
[Redacted]	70
[Redacted]	72
[Redacted]	76
[Redacted]	77

.....	79
.....	83
.....	84
.....	85
.....	89
.....	91
.....	93
.....	95
.....	97
Tabela 65. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 29.08.2013 r.)	106
Tabela 66. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (data wyszukiwania 30.08.2013 r.)	107
Tabela 67. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data wyszukiwania 30.08.2013 r.)	108
Tabela 68. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data wyszukiwania 30.08.2013 r.)	108
Tabela 69. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania indakaterolu w leczeniu POChP	110
Tabela 70. Charakterystyka modelu dostarczonego przez firmę <i>Novartis Poland Sp. z o.o.</i>	113
Tabela 71. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 30.08.2013 r.)	114
Tabela 72. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (data wyszukiwania 05.09.2013 r.)	116
Tabela 73. Refundowane preparaty zawierające formoterol, salmeterol	118
Tabela 74. Refundowane preparaty zawierające metyloksantyn (teofilina) [35]	120
Tabela 75. Refundowane preparaty zawierające budezonidu* [35]	121
Tabela 76. Refundowane preparaty zawierające prednizon* [35]	123
Tabela 77. Refundowane preparaty zawierające amoksycylinę [35]	124
Tabela 78. Ceny punktów uwzględnionych świadczeń	126
Tabela 79. Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2012 r. [21]	126

10. SPIS WYKRESÓW

[Redacted]	52
[Redacted]	54
[Redacted]	68
[Redacted]	68
[Redacted]	75
[Redacted]	75
[Redacted]	82
[Redacted]	82
[Redacted]	88
[Redacted]	88
[Redacted]	92
[Redacted]	94
[Redacted]	96
[Redacted]	98
Wykres 15. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)	109
Wykres 16. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)	117

11. SPIS RYSUNKÓW

████████████████████	18
-----------------------------------	-----------

12. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf
2. *ATC/DDD Index 2011*. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
3. Atsou K., Chouaid C., Hejblum G. *Simulation-based estimates of effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. PLoS One. 2011; 6(9):e24870. Epub 2011 Sep 14.
4. Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, et al. *Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design*. Pulm Pharmacol Ther. 2010; 23(3): 165-71.
5. Baza: *Cost-Effectiveness Analysis Registry*: <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>.
6. Baza leków portalu Medycyna Praktyczna: <http://bazalekow.mp.pl/> (stan na dzień 27.08.2013 r.)
7. Borg S., Ericsson A., Wedzicha J., Gulsvik A., Lundbäck B., Donaldson GC., Sullivan SD. *A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease*. Value Health. 2004 Mar-Apr;7(2):153-67.
8. ██████████ *Analiza efektywności klinicznej indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc*, Kraków 2013, ██████████ praca niepublikowana.
9. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2007 Feb 22; 356(8): 775-89.
10. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. *Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study*. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Aug 15;178(4):332-8.
11. Charakterystyka produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indakaterol) (dostarczona przez firmę Zlecającą)
12. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Ospamox® 1000 mg (amoksycylina):
http://leki.urpl.gov.pl/files/Ospamox_tabl_powl_1000.pdf
13. WHO. *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE)* - (ostatni dostęp 25.09.2013 r.):
http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html
14. Chuck A., Jacobs P., Mayers I., Marciniuk D. *Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease*. Can Respir J. 2008 Nov-Dec;15(8):437-43.
15. Dahl R., Chung K.F., Buhl R., et al INVOLVE (INDacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety). Study Investigators. *Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD*. Thorax 2010;65:473-479.
16. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al (INHANCE Study Investigators). *Once-daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Indacaterol versus Tiotropium*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010;doi:10.1164/rccm.200910-1500OC.
17. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. *The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD*. Eur Respir J 2006 Mar;27(3):547-55.

18. Earnshaw SR., Wilson MR., Dalal AA., Chambers MG., Jhingran P., Stanford R., Mapel DW. *Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD*. Respir Med. 2009 Jan;103(1):12-21. Epub 2008 Nov 17.
19. Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, Purdon S. *Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England*. Eur Respir J 2004 Mar;23(3):456-63.
20. Global Strategy for the Diagnosis. *Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2013*. Dostępne online: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf (ostatni dostęp 28.08.2013 r.)
21. Główny Urząd Statystyczny. *Trwanie życia w 2012 r.* Data publikacji 05.08.2013 http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm
22. Górecka D., Jassem E., Pierzchała W., Śliwiński P. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)*. Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 220-254.
23. Guillermo Ariza J, Thuresson P-O, Machnicki G, Mungapen L, Kraemer M, Asukai Y, Giraldo LF. *The Cost-Effectiveness and Budget Impact of Introducing Indacaterol into the Colombian Health System*. Value in Health Regional Issues 1 (2012) 165–171.
24. Hoogendoorn M., Feenstra TL., Hoogenveen RT., Rutten-van Mólken MP. *Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD*. Thorax. 2010 Aug;65(8):711-8.
25. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2013 (stan na 28.08.2013 r.). <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>
26. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S. *Porównanie kosztów leczenia umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w Polsce w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych*. Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 426–431.
27. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen S, on behalf of the INSIST study group. *Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: A 12-week study*. Respir Med. 2011 May;105(5):719-26.
28. Kornmann O., Dahl R., Centanni S., at al.; on behalf of the INLIGHT 2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients) study investigators. *Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison*. Eur Respir J. 2011 Feb;37(2): 273-279.
29. Lock K., Wilson K., Murphy D., Riesco JA. *A cost-effectiveness model of smoking cessation based on a randomised controlled trial of varenicline versus placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Expert Opin Pharmacother. 2011 Dec;12(17):2613-26. Epub 2011 Oct 21.
30. Maniadakis N., Tzanakis N., Fragoulakis V., Hatzikou M., Siafakas N. *Economic evaluation of tiotropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Greece*. Curr Med Res Opin. 2006 Aug;22(8):1599-607.
31. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-maj 2013): <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5619> (ostatni dostęp 27.08.2013 r.)
32. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-czerwiec 2013): <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5680> (ostatni dostęp 26.09.2013 r.)

33. National Institute for Clinical Excellence. *Guide to the methods of technology appraisal*. http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/TAP_Methods.pdf (data ostatniego dostępu 16.09.2013 r.).
34. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.31.
36. Oostenbrink JB., Rutten-van Mólken MP., Monz BU., FitzGerald JM. *Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries*. Value Health. 2005 Jan-Feb;8(1):32-46.
37. Pierzchała W, Barczyk A, Górecka D, Śliwiński P, Zieliński J. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)*. Pneumonol. Alergorl. Pol. 2010; 78, 5: 318-347.
38. Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, Malcolm B, Radwan A, Keyzor I. *A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use*. Appl Health Econ Health Policy. 2013 Jun;11(3):259-74.
39. Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, Peters L, Neidhardt K, Gantner T. *Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD*. Respir Med. 2011 Nov;105(11):1635-47.
40. Protokół badania INLIGHT 2- materiały dostarczone przez Firmę Zlecającą Novartis Poland.
41. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
42. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej.
43. Rutten-van Mólken MP, Hoogendoorn M, Lamers LM. *Holistic preferences for 1-year health profiles describing fluctuations in health: the case of chronic obstructive pulmonary disease*. Pharmacoeconomics 2009;27(6): 465-77.
44. Rutten-van Mólken M, Oostenbrink JB, Miravitlles M, Monz BU. *Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain*. Eur J Health Econ (2007) 8: 123-135.
45. Świerczyńska-Krępa M., Świerczyński Z., Szenborn L., i inni. *Choroby dróg oddechowych*. W: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013; 628-673.
46. Tashkin et al. *A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Oct 2008; 359 (15):1543-54.
47. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696. z późn. zm.

48. *Waga i nadwaga Polaków* – wyniki badań ankietowych. Badania przeprowadziła firma Estymator we wrześniu 2006 roku na reprezentatywnej, 800 osobowej próbie mieszkańców Polski w wieku od 18 do 80 lat. www.ESTYMATOR.com.pl.
49. Załącznik Nr 1 do Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010. Monitor Polski 2012 r. pozycja 836.
50. Załącznik nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 października 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej („Wykaz oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej”). Dz.U. z 2010 r. Nr 192, poz. 1286.
51. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 34/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).
52. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 9/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza („Katalog zakresów świadczeń”).
53. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 89/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie („Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie”).
54. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 34/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Charakterystyka JGP”).
55. Załącznik Nr 5a do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
56. Załącznik Nr 7 do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych”).
57. Zarządzenie Nr 53/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza.