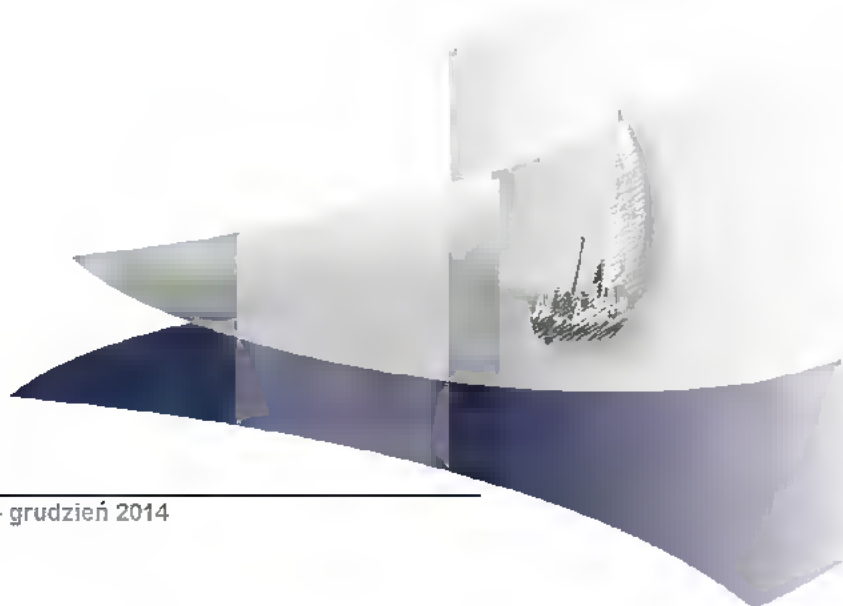
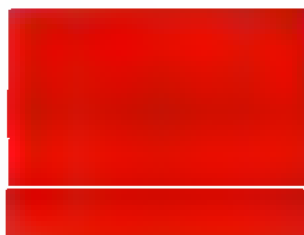


## ANALIZA EKONOMICZNA

### ANORO ELLIPTA W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC

Wersja 1.1



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono:   grudzień 2014

Aktualizacja do minimalnych wymagań MZ:   luty 2015

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] metodyka analizy, opracowanie arkusza Excel, opracowanie tekstu analizy  
koordynowanie prac, metodyka analizy  
analiza kosztów, opracowanie tekstu analizy  
analiza kosztów, opracowanie tekstu analizy  
przeszukanie baz informacji medycznej, opracowanie tekstu analizy

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**GSK Services Sp. z o.o.**

Ul. Rzymowskiego 53  
02-697 Warszawa  
Polska

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI .....</b>	<b>3</b>
<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. ZAŁOŻENIA ANALIZY .....</b>	<b>13</b>
1.1. Cel .....	13
1.2. Problem zdrowotny .....	13
1.2.1. Definicja .....	14
1.2.2. Obraz kliniczny .....	14
1.2.3. Rozpoznanie i ocena zaawansowania choroby .....	14
1.2.4. Leczenie .....	16
1.2.5. Interwencja oceniana - bromek umeklidynium / wilanterol (Anoro Elipta, Laventair Elipta) .....	18
1.3. Komparatory .....	19
1.4. Uzasadnienie metodyki analizy .....	20
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>22</b>
2.1. Technika analityczna .....	22
2.1.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	22
2.1.2. Analiza minimalizacji kosztów .....	22
2.2. Populacja docelowa .....	23
2.3. Perspektywa analizy .....	23
2.4. Horyzont czasowy analizy .....	23
2.5. Charakterystyka populacji .....	24
2.6. Pomiar efektów zdrowotnych .....	24
2.7. Użyteczność stanów zdrowia .....	25
2.8. Pomiar kosztów .....	25
2.9. Charakterystyka modelu .....	25
2.9.1. Założenia modelu .....	25
2.9.2. Struktura modelu .....	26
2.9.3. Prawdopodobieństwa przejść w modelu .....	28
2.10. Dyskontowanie .....	31
2.11. Analiza wrażliwości .....	32

2.11.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	32
2.11.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	33
2.12. Próg opłacalności (analiza CUA).....	33
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>35</b>
3.1. Populacja.....	35
3.1.1. Charakterystyki początkowe pacjentów .....	35
3.1.2. Początkowy rozkład kohorty pod względem zaawansowania POChP .....	36
3.1.3. Początkowy rozkład kohorty pod względem wystąpienia zaostrzenia w poprzedzającym roku .....	36
3.2. Prawdopodobieństwa przejść i efekty zdrowotne .....	37
3.2.1. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy kolejnymi stanami związanymi z ciężkością POChP.....	37
3.2.2. Prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia.....	40
3.3. Śmiertelność .....	43
3.4. Użyteczności stanów zdrowia .....	44
3.5. Koszty.....	45
3.5.1. Koszty leków.....	45
3.6. Koszty leczenia zaostrzeń.....	52
3.7. Koszty leczenia powikłań POChP – zapalenie płuc.....	57
<b>4. WALIDACJA.....</b>	<b>60</b>
4.1. Walidacja wewnętrzna .....	60
4.2. Walidacja konwergencji.....	60
4.3. Walidacja zewnętrzna .....	65
<b>5. WYNIKI ANALIZY CUA DLA PORÓWNANIA UMEC/VI (55/22) Z TIO (10).....</b>	<b>67</b>
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	67
5.2. Wyniki analizy podstawowej.....	67
5.2.1. Perspektywa płatnika publicznego .....	67
5.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	68
5.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	70
5.3.1. Perspektywa płatnika publicznego.....	70
5.3.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	72
5.4. Analiza PSA .....	74
5.4.1. Perspektywa płatnika publicznego.....	74
5.4.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	75
<b>6. WYNIKI ANALIZY CUA DLA PORÓWNANIA UMEC/VI (55/22) Z FP/SAL (1000/100).....</b>	<b>78</b>

6.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	78
6.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	78
6.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego.....	78
6.2.2.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	79
6.3.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	81
6.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego.....	81
6.3.2.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	83
6.4.	Analiza PSA.....	85
6.4.1.	Perspektywa płatnika publicznego.....	85
6.4.2.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	86
<b>7.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY CMA DLA PORÓWNANIA UMEC/VI (55/22) z INDA/GLY (85/43) .....</b>	<b>89</b>
7.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	89
7.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	89
7.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego.....	89
7.2.2.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	90
7.3.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	91
7.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego.....	91
7.3.2.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	92
<b>8.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY CMA DLA PORÓWNANIA UMEC/VI (55/22) z TIO +FORM (10/12-48).....</b>	<b>94</b>
8.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	94
8.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	94
8.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego.....	94
8.2.2.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	95
8.3.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	96
8.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego.....	96
8.3.2.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	97
<b>9.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY CMA DLA PORÓWNANIA UMEC/VI (55/22) z TIO + INDA (10/120 LUB 240) .....</b>	<b>99</b>
9.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	99
9.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	99
9.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego.....	99
9.2.2.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	100
9.3.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	101
9.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego.....	101
9.3.2.	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	102

<b>10. WYNIKI ANALIZY DLA TERAPII UMEC/VI (55/22) vs TIO + SAL (10/100)</b> .....	<b>104</b>
10.1. Wyniki analizy podstawowej.....	104
10.1.1. Perspektywa płatnika publicznego.....	104
10.1.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	105
10.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	106
10.2.1. Perspektywa płatnika publicznego.....	106
10.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	107
<b>11. PODSUMOWANIE</b> .....	<b>109</b>
<b>12. WNIOSKI</b> .....	<b>113</b>
<b>13. OGRANICZENIA</b> .....	<b>114</b>
<b>14. Dyskusja</b> .....	<b>116</b>
<b>15. Bibliografia</b> .....	<b>119</b>
<b>16. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI</b> .....	<b>127</b>
<b>17. ANEKS</b> .....	<b>130</b>
17.1. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	130
17.2. Walidacja wewnętrzna – zestawienie testowanych wartości.....	133
17.3. Strategie wyszukiwania.....	146
17.3.1. Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych.....	146
17.3.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia.....	159

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CPI</b>	Indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych <i>Consumer Price Index</i>
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa <i>Forced expiratory volume in 1 second</i>
<b>FORM</b>	Formoterol
<b>FP</b>	Propionian flutykazonu <i>Fluticasone propionate</i>
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa <i>Forced vital capacity</i>
<b>GLY</b>	Glikopironium <i>Glycopyrronium</i>
<b>GOLD</b>	Światowa Inicjatywa Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc <i>The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
<b>ICS</b>	Glikokortykosteroidy wziewne <i>Inhaled corticosteroids</i>
<b>INDA</b>	Indakaterol <i>Indacaterol</i>
<b>LABA</b>	Długo działający $\beta_2$ -agoniści <i>Long-acting <math>\beta_2</math>-agonists</i>
<b>LAMA</b>	Długo działający antagoniści receptorów muskarynowych <i>Long-acting muscarinic antagonists</i>
<b>MD</b>	Średnia różnica <i>Mean difference</i>
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>RSS</b>	Instrument podziału ryzyka <i>Risk Sharing Scheme</i>
<b>s-FEV<sub>1</sub></b>	Seria pomiarów FEV <sub>1</sub> <i>Serial FEV<sub>1</sub></i>

<b>SAL</b>	Salmeterol
<b>TIO</b>	Tiotropium
<b>UMEC</b>	Umeklidynium
<b>VI</b>	Wilanterol <i>Vilanterol</i>



## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności produktu leczniczego Anoro<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup> (preparatu złożonego z umeklidynium oraz wilanterolu, stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

### ■ Metodyka

Populację docelową niniejszej analizy, zgodnie z zapisami ChPL, stanowią dorośli pacjenci z POChP, wymagający leczenia podtrzymującego. W celu przeprowadzenia analizy opracowano model Markowa uwzględniający postęp choroby w czasie oraz występujące zaostrzenia.

Ocenianą w analizie interwencją jest umeklidynium w skojarzeniu z wilanterolem w dawce 55/22 µg/dobę (Anoro<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup>, UMEC/VI (55/22)). Jako komparatory przyjęto propionian flutykazonu w skojarzeniu z salmeterolem w dawce 1000/100 µg/dobę (FP/SAL (1000/100)), bromek glikopirionium w skojarzeniu z indakaterolem w dawce 43/85 µg/dobę (INDA/GLY (85/43)), tiotropium w skojarzeniu z formoterolem w dawce 10/12 µg/dobę lub 10/48 µg/dobę (TIO+FORM (10/12–48)), tiotropium w skojarzeniu z salmeterolem w dawce 10/100 µg/dobę (TIO+SAL (10/100)), tiotropium w skojarzeniu z indakaterolem w dawce 10/120 µg/dobę lub 10/240 µg/dobę (TIO+INDA (10/120–240)) oraz tiotropium w dawce 10 µg/dobę (TIO (10)).

Analizę ekonomiczną dla porównania UMEC/VI vs TIO oraz UMEC/VI vs FP/SAL przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Dla porównań UMEC/VI vs TIO+FORM, UMEC/VI vs TIO+INDA oraz UMEC/VI vs INDA/GLY przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W przypadku porównania UMEC/VI vs TIO+SAL zestawiono koszty leczenia (ze względu na brak możliwości porównania obu terapii).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik publiczny (NFZ) + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki). Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, leczenie zaostrzeń POChP oraz leczenie zapalenia płuc. Efekty działania leków wyznaczono w oparciu o wyniki analizy klinicznej. W przypadku niejednoznaczności w dawkowaniu konserwatywnie przyjmowano minimalną dawkę komparatora. Roczne stopy dyskontowe ustalono na 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wysokość progu opłacalności obowiązującą na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 119 577 zł. Wartości użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu wyodrębniono na podstawie polskiego badania epidemiologicznego Boros 2012, odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego publikacji medycznych.

W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

## ■ Wyniki analizy

### **Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych**

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,3034 dla UMEC/VI (55/22), 4,1336 dla TIO (10) oraz 4,1530 dla FP/SAL (1000/100). W przypadku pozostałych komparatorów nie wykazano różnic w zakresie efektów zdrowotnych wobec czego średnia długość życia skorygowana jego jakością osiąga wartość równą wartości dla terapii UMEC/VI (55/22). Niemożliwe okazało się porównanie UMEC/VI (55/22) vs TIO + SAL (10/100) w zakresie ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych.

Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a TIO (10) wynosi 0,1698, natomiast między analizowaną interwencją a FP/SAL (1000/100) wynosi 0,1504 (wykazane różnice nie są istotne statystycznie).

### **Wyniki w zakresie oceny ekonomicznej**

#### *Porównanie UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)*

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 60 380,88 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10) o ██████ zł (różnica nie jest istotna statystycznie). Terapia UMEC/VI (55/22) w porównaniu z TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach).

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 62 468,96 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii TIO (10) o ██████ zł (różnica jest istotna statystycznie). Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania UMEC/VI (55/22) zamiast TIO (10) wynosi ██████ zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. A zatem terapia z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) jest opłacalna względem terapii z zastosowaniem TIO (10).

#### *Porównanie UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)*

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 60 646,54 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100) o ██████ zł (różnica nie jest istotna statystycznie). Terapia UMEC/VI (55/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach).

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 61 958,22 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100) o ██████ zł (różnica jest istotna statystycznie). Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania UMEC/VI (55/22) zamiast FP/SAL (1000/100) wynosi ██████ zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. A zatem terapia z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) jest opłacalna względem terapii z zastosowaniem FP/SAL (1000/100).

**Porównanie UMEC/VI (55/22) vs INDA/GLY (84/43)**

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta INDA/GLY (85/43) wynosi 45 985,14 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii INDA/GLY (85/43) o ██████████. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 10 686 zł w przypadku stosowania INDA/GLY (85/43). Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, że leczenie INDA/GLY (Ultibro Breezhaler) nie jest obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta INDA/GLY (85/43) wynosi 89 495,50 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii INDA/GLY (85/43) o ██████████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 20 796 zł w przypadku stosowania INDA/GLY (85/43).

**Porównanie UMEC/VI (55/22) vs TIO + FORM (10/12-48)**

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + FORM (10/12-48) wynosi 61 061,40 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + FORM (10/12-48) o ██████████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 14 189 zł w przypadku stosowania TIO + FORM (10/12-48).

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + FORM (10/12-48) wynosi 63 553,73 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii TIO + FORM (10/12-48) o ██████████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 14 768 zł w przypadku stosowania TIO + FORM (10/12-48).

**PORÓWNANIE UMEC/VI (55/22) vs TIO + INDA (10/120 LUB 240)**

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + INDA (10/120 lub 240) wynosi 62 674,12 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + INDA (10/120 lub 240) o ██████████ zł i jest istotna statystycznie. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 14 564 zł w przypadku stosowania TIO + INDA (10/120 lub 240).

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + INDA (10/120 lub 240) wynosi 72 205,41 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + INDA (10/120 lub 240) o ██████████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 16 779 zł w przypadku stosowania TIO + INDA (10/120 lub 240).

**PORÓWNANIE UMEC/VI (55/22) vs TIO +SAL (10/100)**

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta

TIO + SAL (10/100) wynosi 64 207,40 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + SAL (10/100) o ██████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████ zł oraz 14 920 zł w przypadku stosowania TIO + SAL (10/100).

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + SAL (10/100) wynosi 67 485,06 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + SAL (10/100) o ██████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████ zł oraz 15 682 zł w przypadku stosowania TIO + SAL (10/100).

## ■ Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów – użyteczności wnioskuje się o opłacalności zastępowania zarówno FP/SAL (1000/100) oraz TIO (10) terapią UMEC/VI (55/22) w analizowanej populacji chorych na POChP. Patrząc z perspektywy płatnika publicznego terapia UMEC/VI dominuje nad komparatorami (może więc przynieść oszczędności dla płatnika), natomiast z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów terapia UMEC/VI (55/22) jest leczeniem kosztowo–efektywnym.

Na podstawie przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów oraz zestawienia kosztów (w przypadku braku możliwości porównania terapii – porównanie UMEC/VI vs TIO + SAL), wnioskować można, że z perspektywy płatnika publicznego leczenie UMEC/VI jest tańsze od analizowanych komparatorów (za wyjątkiem terapii INDA/GLY), więc stosowanie go przynosi płatnikowi oszczędności. Należy pamiętać, że leczenie INDA/GLY (Ultibro Breezhaler) nie jest finansowane ze środków publicznych w Polsce. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, terapia UMEC/VI jest terapią przynoszącą oszczędności w porównaniu do analizowanych komparatorów (IND/GLY, TIO + INDA, TIO + SAL). Wyjątek stanowi jedynie leczenie TIO + FORM. W tym jednak przypadku należy pamiętać, że uwzględnione dawkowanie nie było jednoznaczne, a wyniki analizy wrażliwości wskazują, że przy stosowaniu wyższej dawki komparatora, leczenie UMEC/VI jest tańsze niż zastosowanie TIO + FORM.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy w większości przypadków nie zmieniają wnioskowania dotyczącego opłacalności terapii UMEC/VI w porównaniu do analizowanych komparatorów.

# 1. ZAŁOŻENIA ANALIZY

## 1.1. Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności produktu leczniczego Anoro® Ellipta® (preparatu złożonego z umeklidynium oraz wilanterolu), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP, wymagających leczenia podtrzymującego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe):

**Populacja:** dorośli pacjenci z POChP, wymagający leczenia podtrzymującego.

**Interwencja:** Anoro® Ellipta® w dawce 55/22 µg/dobę,

**Komparatory:**

- propionian flutykazonu w skojarzeniu z salmeterolem w dawce 1000/100 µg/dobę (FP/SAL (1000/100)),
- bromek glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w dawce 43/85 µg/dobę (INDA/GLY (85/43)),
- tiotropium w skojarzeniu z formoterolem w dawce 10/12 µg/dobę lub 10/48 µg/dobę (TIO+FORM (10/12–48)),
- tiotropium w skojarzeniu z salmeterolem w dawce 10/100 µg/dobę (TIO+SALM (10/100)),
- tiotropium w skojarzeniu z indakaterolem w dawce 10/120 µg/dobę lub 10/240 µg/dobę (TIO+INDA (10/120–240)),
- tiotropium w dawce 10 µg/dobę (TIO (10)).

**Punkty końcowe:**

- efekty zdrowotne mierzone za pomocą lat życia skorygowanych jakością (QALY),
- koszty interwencji medycznych,
- koszty leczenia zaostrzeń,
- koszty leczenia zapalenia płuc.

## 1.2. Problem zdrowotny

W niniejszym rozdziale przedstawiono wybrane aspekty analizowanego problemu zdrowotnego, istotne z punktu widzenia niniejszej analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis problemu zdrowotnego zamieszczono w analizie klinicznej Stożek-Tutro 2014. [1]

### 1.2.1. Definicja

Według definicji GOLD (2013) (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to schorzenie, w przebiegu którego stwierdza się trwałe ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych, mające zwykle charakter progresywny oraz związany ze wzmożoną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na działanie szkodliwych cząstek lub gazów. Zaostrzenia i choroby współistniejące pacjenta mogą przyczyniać się do ogólnego nasilenia choroby. Niemniej POChP jest stanem chorobowym, który można skutecznie leczyć i któremu można zapobiegać. [1]

### 1.2.2. Obraz kliniczny

Do charakterystycznych objawów występujących w przebiegu klinicznym choroby zalicza się: przewlekły kaszel, obecność płwociny  $\geq 3$  mies. oraz postępującą duszność, najczęściej związaną z wysiłkiem fizycznym. Dodatkowe objawy kliniczne to:

- świszczący oddech lub furczenia,
- ucisk w klatce piersiowej,
- zmęczenie,
- nietypowy wygląd i ruchy klatki piersiowej podczas wdechu,
- spadek masy ciała,
- zaburzenia neurologiczne i psychiczne,
- sinica centralna. [1]

Do istotnych pod względem klinicznym dolegliwości zalicza się także zaostrzenia choroby. Definiowane są one jako nagłe pogorszenia stanu zdrowia chorego, objawiające się najczęściej nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odkrztuszanej płwociny. Zaostrzenia trwają co najmniej 24 h i zmuszają chorego do skorzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia. Do zaostrzeń choroby dochodzi zwykle jesienią i zimą. Najczęściej wywołwane są przez wirusowe i bakteryjne zakażenia dróg oddechowych. [1]

### 1.2.3. Rozpoznanie i ocena zaawansowania choroby

#### 1.2.3.1. Rozpoznanie

Rozpoznanie POChP następuje na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i badań pomocniczych. Diagnostyka w kierunku POChP powinna zostać przeprowadzona u każdego pacjenta  $>40$ . r.ż., u którego występują charakterystyczne objawy choroby i/lub narażenie na znane czynniki ryzyka. **Złotym standardem** w diagnozowaniu POChP i określeniu stopnia zaawansowania choroby **jest spirometria** z oceną odwracalności obturacji. Badanie spirometryczne wykonuje się po 20–30 min od podania wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj



salbutamol). Wynik badania spirometrycznego mierzony współczynnikiem  $FEV_1/FVC < 0,70$  wskazuje na trwałe ograniczenie przepływu powietrza i daje podstawę do zdiagnozowania POChP. Natomiast wynik współczynnika  $FEV_1/FVC$ , analizowany łącznie z parametrem  $FEV_1$ , pozwala na określenie stopnia ograniczenia przepływu powietrza, które zgodnie z GOLD (2013) może być zaklasyfikowane jako lekkie, umiarkowane, poważne lub bardzo poważne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej (Tabela 1). Dodatkowo, u wybranych pacjentów w rozpoznaniu POChP właściwe jest wykonanie dodatkowych badań pomocniczych, np.: RTG klatki piersiowej, tomografii komputerowej klatki piersiowej, gazometrii krwi tętniczej, oznaczenia poziomu  $\alpha 1$ -antytrypsyny. [1]

Ważnym elementem w rozpoznaniu POChP jest także diagnostyka różnicowa. Najczęściej POChP wymaga różnicowania z astmą. Jest to szczególnie trudne w ciężkich postaciach astmy, gdy na astmę nakładają się objawy kliniczne POChP. Porównanie chorób pod względem cech różnicujących obie jednostki chorobowe przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1). Innymi chorobami wymagającymi różnicowania z POChP są: niewydolność serca, gruźlica, zarostowe zapalenie oskrzelików, zatorowość płucna, mukowiscydoza, a także choroby śródmiąższowe płuc. [1]

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja stopnia ograniczenia przepływu powietrza w POChP według GOLD 2013 [1]**

Ograniczenie przepływu powietrza	Kryteria spirometryczne
I. Lekkie	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 \geq 80\%$ w.n.
II. Umiarkowane	$FEV_1/FVC < 0,70$ $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ w.n.
III. Poważne	$FEV_1/FVC < 0,70$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ w.n.
IV. Bardzo poważne	$FEV_1/FVC < 0,70$ $FEV_1 < 30\%$ w.n.

### 1.2.3.2. Ocena zaawansowania choroby

W 2011 roku GOLD wprowadziła nowy podział zaawansowania POChP, który oprócz zaburzeń wentylacyjnych mierzonych parametrem  $FEV_1$ , uwzględnia także nasilenie duszności wg skali mMRC (*modified Medical Research Council*), innych objawów klinicznych choroby wg skali CAT (*COPD Assessment Test*) oraz liczbę zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 mies. Na podstawie sumarycznego zestawienia wyników z poszczególnych skal, chory zostaje przyporządkowywany do jednej z 4 kategorii (A, B, C, D), które definiują stopień nasilenia choroby. Kategoria A dotyczy pacjentów z łagodnymi objawami choroby i niskim ryzykiem zaostrzeń, z kolei kategoria D określa pacjentów o największym stopniu nasilenia choroby z wysokim ryzykiem zaostrzeń. Charakterystykę poszczególnych kategorii zawarto w tabeli poniżej (Tabela 2), natomiast szczegółowy opis skal mMRC i CAT zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego). [1]

Tabela 2.  
Charakterystyka stopnia nasilenia POChP według wartości poszczególnych parametrów spirometrycznych [1]

Kategoria	Obturacja oskrzeli	Duszność / objawy choroby	Liczba zaostrzeń w ostatnich 12 miesiącach	Ryzyko wystąpienia zaostrzeń
A	FEV <sub>1</sub> ≥ 50% w.n.	MRC ≤ 1 / CAT < 10	≤1	niskie
B	FEV <sub>1</sub> ≥ 50% w.n.	MRC ≥ 2 / CAT ≥ 10	≤1	niskie
C	FEV <sub>1</sub> < 50% w.n.	MRC ≤ 1 / CAT < 10	≥2	wysokie
D	FEV <sub>1</sub> < 50% w.n.	MRC ≥ 2 / CAT ≥ 10	≥2	wysokie

#### 1.2.4. Leczenie

POChP ma charakter nieodwracalny i postępujący, zwłaszcza przy ciągłym narażeniu na czynniki szkodliwe. Rozpoznanej choroby nie da się wyleczyć, niemniej poprzez zastosowanie odpowiedniego leczenia można spowolnić jej postęp, a także poprawić komfort życia pacjenta. Na postępowanie terapeutyczne w POChP składa się: **leczenie niefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz inne środki terapeutyczne wspomagające leczenie**. Wprowadzenie leczenia farmakologicznego ma na celu łagodzenie symptomów choroby, poprawę wskaźników wentylacyjnych, redukcję ilości i natężenia zaostrzeń oraz poprawę ogólnej wydolności organizmu. Niemniej w zahamowaniu progresji choroby obok leczenia farmakologicznego ważną rolę odgrywają: profilaktyka, właściwa edukacja i rehabilitacja oddechowa. [1]

##### 1.2.4.1. Leczenie niefarmakologiczne

Zgodnie z aktualnymi standardami postępowania terapeutycznego w POChP wiele uwagi poświęca się właściwej edukacji pacjentów oraz profilaktyce. Zasadnicze znaczenie dla chorych na POChP ma poznanie natury choroby oraz zrozumienie wpływu czynników ryzyka odpowiedzialnych za jej postęp. Działanie edukacyjne powinno skupiać się na **nakłonieniu chorego do zaprzestania lub ograniczenia palenia tytoniu**. Wykazano bowiem, że zaprzestanie palenia tytoniu sprzyja spowolnieniu rocznego ubytku FEV<sub>1</sub>, a tym samym wpływa na przedłużenie życia pacjenta. [2–4] Równie istotnym elementem mającym wpływ na spowolnienie postępu choroby ma ograniczenie ekspozycji na szkodliwe działanie pyłów, gazów i innych cząstek chemicznych w miejscu pracy bądź zamieszkania. Ponadto, w ramach profilaktyki zaleca się **szczepienia przeciw grypie oraz pneumokokom**. [1]

Zdaniem ekspertów klinicznych wszyscy pacjenci z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim POChP powinni rozpocząć **rehabilitację oddechową**, której celem jest łagodzenie objawów choroby, poprawa jakości życia oraz zwiększenie fizycznego i emocjonalnego uczestnictwa w codziennej aktywności życiowej. Rehabilitacja oddechowa powinna obejmować takie elementy, jak: trening ruchowy i fizyczny (wytrzymałościowy i siłowy), trening mięśni oddechowych, ćwiczenia oddechowe, odżywianie, psychoterapię oraz edukację pacjenta i jego rodziny. Wykazano, że dołączenie



rehabilitacji do rutynowo stosowanego leczenia poprawia ogólne efekty terapii oraz zmniejsza częstość zaostrzeń. [1]

#### 1.2.4.2. Leczenie farmakologiczne

Wybór środka farmakologicznego zależy od stopnia nasilenia choroby, dostępności leku, kosztów terapii oraz jego indywidualnych preferencji. Leczenie zwykle ma charakter stopniowany, tzn. w miarę postępu choroby stosuje się leczenie o większym nasileniu, często w postaci wielolekowych terapii złożonych. Obecnie najważniejszą rolę w leczeniu stabilnej postaci POChP odgrywają  $\beta_2$ -mimetyki i leki cholinolityczne. Stosowanie ICS w leczeniu POChP ma mniejsze znaczenie niż w przypadku leczenia astmy, niemniej leki te, stosowane u pacjentów z ciężkim POChP, w sposób istotny zmniejszają ryzyko zaostrzeń. [1]

W łagodnej POChP zwykle stosuje się monoterapię SABA lub SAMA, u pacjentów z umiarkowaną POChP zwykle wystarczające jest leczenie za pomocą LABA lub LAMA, a u pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby zalecana jest terapia złożona ICS/LABA lub monoterapia LAMA. Alternatywnie w leczeniu POChP mogą być stosowane złożone schematy terapeutyczne z wykorzystaniem długo działających  $\beta_2$ -mimetyków, cholinolityków oraz ICS i/lub inhibitorów fosfodiesterazy. Jednoczesne zastosowanie leków z różnych grup pozwala uzyskać większą poprawę stanu zdrowia pacjenta, przy zastosowaniu mniejszych dawek. Można przy tym dodatkowo uniknąć działań niepożądanych, które pojawiają się podczas stosowania maksymalnych dawek w monoterapii. Najczęściej stosowane grupy leków w POChP przedstawiono poniżej (Tabela 3). [1]

Tabela 3.  
Najczęściej stosowane grupy leków w leczeniu stabilnej postaci POChP [1]

Grupa leków	Droga podania	Przykłady substancji czynnych	Uwagi
$\beta_2$ -mimetyki	SABA	Wziewna fenoterol, salbutamol	Powszechnie stosowane w leczeniu POChP
	LABA	Wziewna formoterol, salmeterol	
Cholinolityki	SAMA	Wziewna bromek ipratropium, bromek oksytropium	Powszechnie stosowane w leczeniu POChP
	LAMA	Wziewna bromek akolidyny, bromek tiotropium	
Metyloksantyny	Doustna	teofilina	Stosowane jako leki alternatywne w każdej postaci choroby
ICS/LABA	Wziewna	flutykazonu furoinian / wilanterol, flutykazonu propionian /salmeterol; budezonid / formoterol	Zmniejszają ryzyko zaostrzeń u pacjentów z ciężką postacią POChP
Inhibitory PDE-4	Doustna	roflumilast	Stosowane jako terapia wspomagająca w połączeniu z długo działającymi lekami rozkurczającymi oskrzela
Mukolityki	Wziewna	N-acetylocysteina, bromheksyna,	Stosowane jako terapia wspomagająca POChP. Uplynnijają i zmniejszają lepkość śluzu w drogach oddechowych i ułatwiają odkaszczanie

### 1.2.4.3. Inne metody terapeutyczne

W leczeniu POChP stosowana jest także tzw. terapia wspomagająca w przypadku niewydolności oddechowej będącej następstwem zaostrzenia lub zaawansowanego stadium choroby. Wśród nich znajduje się tlenoterapia, mechaniczna wentylacja, leczenie chirurgiczne (np. wycięcie pęcherzy rozdmownych, operacyjne zmniejszenie objętości płuc, przeszczepienie płuc). [1]

### 1.2.4.4. Leczenie zaostrzeń POChP

Leczenie zaostrzeń jest zróżnicowane, w zależności od stopnia nasilenia symptomów choroby:

- łagodne zaostrzenie POChP – wymaga zmiany dotychczasowego leczenia, głównie poprzez zwiększenie dawek SABA i SAMA.
- umiarkowane zaostrzenie POChP – może być leczone w warunkach ambulatoryjnych, do terapii podstawowej włączane są glikokortykosteroidy działające ogólnoustrojowo i/lub antybiotyki.
- ciężkie zaostrzenie POChP – wymaga hospitalizacji pacjenta i ciągłego monitorowania podstawowych parametrów życiowych; intensyfikacja terapii polega na podawaniu: tlenu, SABA i/lub SAMA w nebulizacji, dożylnych glikokortykosteroidów, teofiliny lub antybiotyków. [1]

### 1.2.5. Interwencja oceniana - bromek umeklidynium / wilanterol (Anoro Elipta, Laventair Elipta)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: R03AL03. Leki adrenergiczne w połączeniu z lekami antycholinergicznymi stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. [1]

**Mechanizm działania:** zarówno umeklidynium jak i wilanterol posiadają odrębne mechanizmy działania. Umeklidynium, będący pochodną chinuklidyny, pełni rolę antagonisty receptora muskarynowego (LAMA). Mechanizm działania umeklidynium polega na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholino z receptorami muskarynowymi znajdującymi się w mięśniach gładkich dróg oddechowych. Wilanterol jest długo działającym, selektywnym agonistą receptora beta2-adrenergicznego (LABA). Działanie wilanterolu przynajmniej w części polega na stymulacji wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, która przyczynia się do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich oskrzeli oraz do hamowania uwalniania mediatorów reakcji alergicznej. [1]

**Wskazania do stosowania:** produkt wskazany jest do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP. [1]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą. [1]

**Dawkowanie i droga podania:** lek podawany wziewnie przy użyciu inhalatora ELLIPTA. Zalecana dawka wynosi 55/22 µg/dobę. [1]

**Zdarzenia niepożądane:** Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ). Zdarzenia występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to: zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie górnych dróg oddechowych, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, zaparcia i suchość w ustach. [1]

**Rejestracja:** Produkt leczniczy bromek umeklidynium / wilanterol został dopuszczony do obrotu na terenie EU w dniu 08.05.2014 r. pod nazwą handlową Anoro Elipta oraz Laventair Elipta. Podmiot odpowiedzialny: Glaxo Group Limited. [1]

**Status refundacyjny:** obecnie produkty Anoro Elipta i Laventair Elipta nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP. [1]

### 1.3. Komparatory

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [1]

Zgodnie z analizą kliniczną, komparatorami dla preparatu Anoro Elipta w ramach analiz HTA są preparaty stanowiące standard postępowania w leczeniu POChP. W ramach leczenia preferowanego są to najczęściej stosowany preparat należący do grupy LAMA (TIO HandiHaler) oraz najczęściej stosowany preparat złożony z grupy ICS/LABA (FP/SAL). Z kolei w ramach leczenia alternatywnego są to: jedyny dostępny na rynku polskim preparat złożony LAMA/LABA, czyli INDA/GLY oraz terapia złożona z jedynego refundowanego preparatu LAMA (TIO) dodana do preparatu LABA (FORM, INDA, SAL). [1]

Dobór komparatorów opisano szerzej w dokumencie analizy klinicznej. [1] Dawki poszczególnych komparatorów, z jakimi zostanie porównany Anoro Elipta szczegółowo przedstawia tabela poniżej (Tabela 4). [1]

**Tabela 4.**  
**Dawkowanie interwencji i wybranych komparatorów w POChP [1]**

Obszar	Dawka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]
Interwencja	UMEC/VI (55/22)
1	INDA/GLY (85/43)
2	TIO (10)
Komparator	3 TIO + FORM (10/12-48)
4	TIO + SAL (10/100)
5	TIO + INDA (10/120) lub (10/240)

Obszar	Dawka [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]
6	FP/SAL (1000/100)

Szczegółowa charakterystyka komparatorów jest dostępna w ramach dokumentu do analizy klinicznej. [1]

#### 1.4. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza została poprzedzona przeglądem systematycznym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji. [1] Poniżej przedstawiono wnioski analizy klinicznej, którymi sugerowano się dokonując wyboru metodyki zastosowanej w niniejszej analizie.

##### Porównanie UMEC/VI vs TIO oraz UMEC/VI vs FP/SAL

Wyniki analizy klinicznej dla bezpośredniego porównania UMEC/VI względem TIO wskazują na istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) w odniesieniu do czynności płuc (t-FEV<sub>1</sub>, mw FEV<sub>1</sub> (AUC 0-6h), p-FEV<sub>1</sub>, t-FVC, AM PEF), poprawy jakości życia mierzonej skalą SGRQ a także części punktów końcowych dotyczących kontroli objawów choroby, tj. zaostrzeń ogółem (Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 [5–8])<sup>1</sup>, zmniejszenia zużycia terapii ratunkowej oraz zwiększenia odsetka dni bez terapii ratunkowej. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących kontroli objawów choroby stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC/VI a TIO. [1]

Wyniki analizy klinicznej dla porównania bezpośredniego UMEC/VI względem FP/SAL (1000/100) wskazują na istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) w odniesieniu do czynności płuc (t-FEV<sub>1</sub>, wm FEV<sub>1</sub> (0-24h) i p-FEV<sub>1</sub>), z kolei w przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących jakości życia oraz kontroli objawów choroby obserwowano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami. [1]

Ze względu na wykazane istotne statystycznie różnice w ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktach końcowych, w celu zobrazowania wpływu tych różnic na wyniki końcowe, zdecydowano o wykonaniu analizy kosztów-użyteczności dla tych porównań.

##### Porównanie UMEC/VI vs TIO + FORM, UMEC/VI vs TIO + INDA, UMEC/VI vs INDA/GLY

Dostępność dowodów naukowych umożliwiła przeprowadzenie porównania pośredniego (metodą MTC) UMEC/VI (55/22) względem opcji terapeutycznych z grupy LABA + LAMA, tj. INDA/GLY, TIO + FORM i TIO + INDA, którego wyniki wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych.

<sup>1</sup> Po wykonaniu meta-analizy 3 badań (ZEP117115, Decramer 2014b, Decramer 2014a) uzyskano wynik nieistotny statystycznie.

Wyjątek pod tym względem stanowiła wartość parametru t-FVC, w przypadku którego istotną statystycznie poprawę wyniku obserwowano wśród pacjentów leczonych UMEC/VI (55/22) w porównaniu z INDA/GLY (85/43). [1]

Ze względu na fakt, że różnice w ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej parametrach nie osiągnęły istotności statystycznej, dla tych porównań przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

### **Porównanie UMEC/VI vs TIO + SAL**

Dostępność dowodów naukowych uniemożliwiła porównanie UMEC/VI (55/22) z TIO + SAL w zakresie ważnych punktu widzenia analizy klinicznej punktów końcowych. W związku z powyższym, w przypadku tego porównania analizę ograniczono do zestawienia kosztów obu terapii oraz wyznaczenia współczynników CER przy założeniu długości trwania życia skorygowanego o jakość dla terapii TIO + SAL identycznej jak w przypadku leczenia UMEC/VI.

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

#### 2.1.1. Analiza kosztów-użyteczności

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi. Interwencja oceniana będzie zdominowana przez komparator jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z wyższymi kosztami i mniejszymi efektami zdrowotnymi. W powyższych przypadkach nie wyznacza się ICUR.

W analizie kosztów-użyteczności wyznaczona zostaje cena progowa, rozumiana jako cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) będzie równy wysokości przyjętego progu opłacalności.

#### 2.1.2. Analiza minimalizacji kosztów

W przypadku analizy minimalizacji kosztów porównywane są wyłącznie koszty stosowanych technologii, przy założeniu braku różnic w wynikach zdrowotnych. Przez cenę progową rozumie się

wówczas cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów pomiędzy technologią wnioskowaną i opcjonalną jest równa zero.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest również wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY), oraz współczynników kosztów-efektywności dla każdej z terapii:

$$CUR = \frac{Koszt}{QALY}$$

Przez cenę progową opartą na współczynnikach CUR rozumie się cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od żadnego ze współczynników wyznaczonych dla technologii opcjonalnych.

## 2.2. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z POChP, wymagający leczenia podtrzymującego, tj. pacjenci kategorii B, C, D. Szczegółowy opis poszczególnych kategorii zamieszczono w rozdz. 1.2.3.

## 2.3. Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent, co ma znaczenie w przypadku istotnego współpłacenia).

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty ponoszone przez pacjentów dotyczą jedynie współpłacenia za leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Ze względu na nieznaczny udział pacjentów we współpłaceniu wybór perspektywy nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy. Ze względu na obowiązek wynikający z rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych wyniki oszacowań przedstawiono zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. [9]

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu dożywotniego horyzontu czasowego. Założenie podyktowane jest charakterem analizowanej jednostki chorobowej oraz ocenianych interwencji. Celem ich stosowania jest opóźnienie postępu choroby, jak również zmniejszenie liczby występujących zaostrzeń.



Przyjęta wartość horyzontu czasowego jest zgodna z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych. [9]

## 2.5. Charakterystyka populacji

Cechy charakteryzujące populację chorych na POChP uwzględniane w niniejszej analizie obejmują:

- wiek,
- płeć,
- wzrost,
- poziom FEV<sub>1</sub>,
- odsetek pacjentów z zaostrzeniem w okresie roku poprzedzającego włączenie do analizy.

Stopień zaawansowania POChP zależy od poziomu FEV<sub>1</sub> chorego podanego w odniesieniu do wartości należnej (wyrażonego w %), ustalonej w zależności od charakterystyk pacjentów takich jak wiek, płeć i wzrost.

W celu oszacowania wartości należnej (w.n.) FEV<sub>1</sub> odpowiadającej populacji w modelu wykorzystano zależności pochodzące od Association for Respiratory Technology and Physiology [10] pozwalające oszacować tę wartość w zależności od wieku i wzrostu. Wspomniane zależności – odpowiednio dla mężczyzn i kobiet – zaprezentowano poniżej:

$$FEV_1^M[l] = 4,3 \cdot WZROST - 0,029 \cdot WIEK - 2,49,$$

$$FEV_1^K[l] = 3,95 \cdot WZROST - 0,025 \cdot WIEK - 2,60.$$

Źródła danych wykorzystane do wyznaczenia niezbędnych wielkości, jak również otrzymane wyniki, opisano szerzej w rozdziale 3.1.

## 2.6. Pomiar efektów zdrowotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. [1]

W analizie ekonomicznej uwzględniono możliwość wpływu leczenia na zmiany:

- poziomu FEV<sub>1</sub>,
- prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia,
- prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia płuc.



## 2.7. Użyteczność stanów zdrowia

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uzyskano z przeprowadzonego w Polsce badania jakości życia pacjentów z POChP w zależności od stopnia ciężkości choroby oraz występujących zaostrzeń.

Znając częstość występowania poszczególnych stanów zdrowia, ich długość oraz poziom użyteczności, wyznaczono liczbę zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALY) dla porównywanych interwencji.

## 2.8. Pomiar kosztów

W niniejszej analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,
- leczenie zaostrzeń POChP,
- leczenie zapalenia płuc.

Szczegółowy opis źródeł danych służących oszacowaniu kosztów dla poszczególnych kategorii zamieszczono w rozdziale 3.5.

## 2.9. Charakterystyka modelu

### 2.9.1. Założenia modelu

Model Markowa zbudowany na potrzeby niniejszej analizy oparto na następujących założeniach:

- długość cyklu w modelu wynosi jeden rok,
- uwzględniono dożywni horyzont czasowy,
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki), w wariantcie analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo koszty pośrednie zaostrzeń (perspektywa społeczna),
- prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów zaawansowania choroby wyznaczono w oparciu o roczny spadek wartości  $FEV_1$  u chorych na POChP,
- roczny spadek wartości  $FEV_1$  określono w oparciu o wyniki badania TORCH,
- bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia wyznaczono w oparciu o regresję z wykorzystaniem wyników badania TORCH,
- model przewiduje możliwość uwzględnienia różnic w efektach działania leków, poprzez zwiększenie początkowej wartości  $FEV_1$  oraz wykorzystanie OR dla zaostrzeń oraz zapalenia płuc,

- ryzyko zgonu określono na podstawie tablic trwania życia (wg GUS) skompilowanych z odpowiednimi współczynnikami modyfikującymi (zwiększającymi) ryzyko zgonu, związanymi ze stanem chorobowym pacjenta,
- częstotliwość podawania leków ustalono w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL).

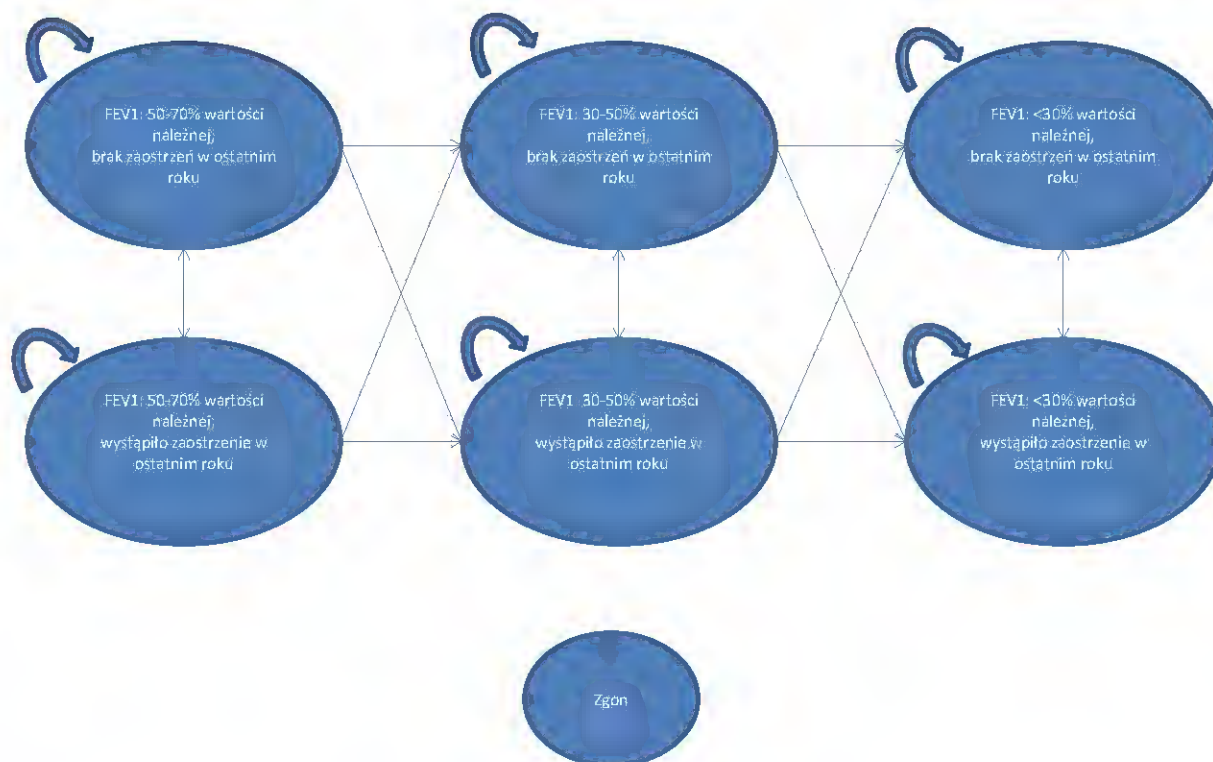
### 2.9.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności (lub też analizy minimalizacji kosztów) porównywanych schematów leczenia opracowano kohortowy model Markowa z długością cyklu wynoszącą 1 rok. Wybór rodzaju modelu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego, którego ważnym elementem składowym jest czynność płuc charakteryzowana m.in. spadkiem wartości  $FEV_1$  związanym z postępowaniem choroby oraz występowaniem zaostrzeń. Cechą charakterystyczną modeli Markowa jest możliwość uwzględnienia rozwoju choroby w czasie.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z POChP, wymagający leczenia podtrzymującego, tj. pacjenci kategorii B, C, D. Zgodnie z definicją zadanych kategorii do populacji tej mogą kwalifikować się pacjenci niezależnie od poziomu  $FEV_1$  w odniesieniu do wartości należnej (obturacyja oskrzeli rozpatrywana jest jedynie w kategoriach  $FEV_1 \geq 50\%$  w.n. oraz  $FEV_1 < 50\%$  w.n. – patrz Tabela 2). Charakterystyki pacjentów włączonych do badań klinicznych, na podstawie których przyjęto efektywności poszczególnych terapii wskazują, że zostali do nich włączeni chorzy z  $FEV_1 \leq 70\%$  w.n. W praktyce więc model uwzględnia takich pacjentów.

Schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie przedstawia rysunek poniżej (Rysunek 1) Kierując się czytelnością schematu pominięto na nim wyznaczenie przejść do stanu zgonu, jednakże w modelu przejścia takie zdefiniowane są dla każdego ze stanów.

**Rysunek 1.**  
**Schemat modelu Markowa**



**Tabela 5.**  
**Opis stanów modelu**

Stan w modelu	Charakterystyka stanu
<b>FEV<sub>1</sub>: 50-70% w.n. brak zaostrzeń w ostatnim roku</b>	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> w granicach 50-70% wartości należnej, u których w ostatnim roku nie wystąpiło zaostrzenie
<b>FEV<sub>1</sub>: 50-70% w.n. wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku</b>	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> w granicach 50-70% wartości należnej, u których w ostatnim roku wystąpiło zaostrzenie
<b>FEV<sub>1</sub>: 30-50% w.n. brak zaostrzeń w ostatnim roku</b>	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> w granicach 30-50% wartości należnej, u których w ostatnim roku nie wystąpiło zaostrzenie
<b>FEV<sub>1</sub>: 30-50% w.n. wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku</b>	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> w granicach 30-50% wartości należnej, u których w ostatnim roku wystąpiło zaostrzenie
<b>FEV<sub>1</sub>: &lt;30% w.n. brak zaostrzeń w ostatnim roku</b>	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> < 30% wartości należnej, u których w ostatnim roku nie wystąpiło zaostrzenie
<b>FEV<sub>1</sub>: &lt;30% w.n. wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku</b>	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> < 30% wartości należnej, u których w ostatnim roku wystąpiło zaostrzenie
<b>Zgon</b>	Zgon, stan pochłaniający w modelu

Założono, że pacjenci mogą przechodzić wyłącznie do stanów z cięższym stanem choroby (nie ma możliwości przejścia ze stanu FEV<sub>1</sub>: 30-50% w.n. do stanu FEV<sub>1</sub>: 50-70% w.n. lub ze stanu FEV<sub>1</sub>: <30% w.n. do FEV<sub>1</sub>: 30-50% w.n. czy FEV<sub>1</sub>: 50-70% w.n.). W każdym ze stanów w modelu może wystąpić zaostrzenie choroby. W takim przypadku przez kolejny cykl modyfikowane jest prawdopodobieństwo przejścia do następnego stanu określonego przez poziom FEV<sub>1</sub> oraz prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego zaostrzenia (w modelu uwzględniono pamięć jednego

cyklu). Rozważono dwa typy zaostrzeń: umiarkowane (leczone ambulatoryjnie) oraz ciężkie (związane z hospitalizacją).

### 2.9.3. Prawdopodobieństwa przejść w modelu

#### 2.9.3.1. Prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów ciężkości choroby

##### Pacjenci rozpoczynający symulację w danym stanie.

W celu wyznaczenia rocznego prawdopodobieństwa przejść wykorzystano dane dotyczące rocznego spadku wartości  $FEV_1$  wyznaczonego na podstawie regresji opartej na wynikach badania TORCH (dane zaczerpnięte z dokumentów dostarczonych przez Podmiot odpowiedzialny [11]), wynoszącego 40,9 ml/rok dla stanu bez zaostrzeń w ostatnim roku oraz 71,5 ml/rok w przypadku zaostrzenia w okresie jednego roku oraz rocznego spadku wartości należnej o około 28 ml.

Założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynający w danym stanie modelu charakteryzują się wartością  $FEV_1$  równą środkowi wielkości określonej przez założenia danego stanu. Zakładając więc wartość należną wyznaczoną dla danej kohorty pacjentów równą 2,99 l oszacowano wartość początkową  $FEV_1$  charakteryzującą kohortę rozpoczynającą w stanie POChP z  $FEV_1$  50-70% w.n., bez zaostrzeń w ostatnim roku ( $0,6 * 2,99 = 1,79$ ). Następnie zakładając spadek wartości  $FEV_1$  spowodowany postępującą chorobą, jak również uwzględniając obniżanie się wartości należnej obliczono czas do osiągnięcia granicznej wartości 50% wartości należnej, świadczącej o przejściu do stanu z ciężkim POChP.

Przy obliczeniach wykorzystano poniższą zależność, na podstawie której wyznaczono czas potrzebny do przejścia do następnego stanu związanego z postępem choroby:

$$FEV_1^0 - \Delta FEV_1 * t = p(FEV_{nal}^0 - \Delta FEV_{nal} * t)$$

$$t = \frac{FEV_1^0 - p * FEV_{nal}^0}{\Delta FEV_1 - p * \Delta FEV_{nal}}$$

gdzie:

$t$  – czas potrzebny do opuszczenia danego stanu wyrażony w latach,

$p$  – dolna wartość procentowa należnej wartości  $FEV_1$  dla danego stanu,

$FEV_1^0$  – początkowa wartość  $FEV_1$  dla kohorty (jeżeli użytkownik nie zdecydował inaczej, założono, że jest to środkowa wartość odpowiadająca danemu stanowi),

$\Delta FEV_1$  – roczna zmiana  $FEV_1$ ,

$FEV_{nat}^0$  – początkowa wartość należna  $FEV_1$ ,

$\Delta FEV_{nat}$  – roczna zmiana wartości należnej  $FEV_1$ .

Założono, że wyznaczony czas (w przypadku stanu o  $FEV_1$  50-70% w.n. bez historii zaostrzeń, dla grupy leczonej UMEC/VI wynoszący 16,1 roku) reprezentuje medianę czasu do przejścia. Następnie przyjmując założenie rozkładu wykładniczego wyznaczono prawdopodobieństwo roczne przejścia ze stanu o  $FEV_1$  50-70% w.n. do stanu o  $FEV_1$  30-50% w.n. równe 0,042 (dla grupy leczonej UMEC/VI).

Analogicznie, wyznaczono prawdopodobieństwa przejść dla pozostałych stanów, w których mogą znajdować się pacjenci w początkowym rozkładzie kohorty ( $FEV_1$  50-70% w.n. z zaostrzeniami w poprzedzającym roku oraz  $FEV_1$  30-50% w.n. z zaostrzeniami oraz bez zaostrzeń w poprzedzającym roku) oraz dla pozostałych interwencji.

### **Pacjenci przechodzący ze stanów poprzednich.**

W przypadku pacjentów trafiających do stanu  $FEV_1$  30-50% w.n. ze stanów poprzednich zastosowano analogiczną metodykę jak opisana w rozdziale powyżej, z tą różnicą, że do obliczenia mediany czasu trwania w stanie, a co za tym idzie odpowiedniego prawdopodobieństwa założono, że w chwili początkowej pacjentów charakteryzuje wartość  $FEV_1$  odpowiadająca górnej granicy danego stanu (medianę czasu przejścia obliczono od momentu osiągnięcia przez chorych granicy 50% wartości należnej  $FEV_1$ , do osiągnięcia 30% w.n.). Założono przy tym identyczną szybkość spadku wartości  $FEV_1$  jak opisano powyżej (40,9 ml/rok dla stanu bez zaostrzeń w ostatnim roku oraz 71,5 ml/rok w przypadku zaostrzenia w okresie jednego roku oraz rocznego spadku wartości należnej o około 28 ml).

Wyznaczenie początkowej wartości należnej u pacjentów w danym stanie wiązało się z ustaleniem średniego wieku wejścia do danego stanu (w każdym cyklu od momentu rozpoczęcia symulacji modyfikowane są charakterystyki pacjentów, w tym wiek). Do kolejnego stanu (ciężkie POChP) przechodzą pacjenci zarówno ze stanu  $FEV_1$  50-70% w.n. bez zaostrzeń w ostatnim roku, jak również ze stanu z zaostrzeniami. Mediana czasu przejścia jest jednak różna w obu przypadkach, co spowodowało konieczność ustalenia średniego wieku uwzględniającego – z odpowiednią wagą – oba z powyższych stanów. Wadze tej przypisano odsetek pacjentów pozostających w stanie z/bez zaostrzeń w ostatnim roku, przy założeniu ustalenia się stanu równowagi.

$$w_z = \frac{p_1}{1 + p_1 - p_2},$$

$$w_{bz} = 1 - w_z$$

gdzie:

$w_z$ - waga z jaką uwzględniono czas pozostawania w stanie FEV<sub>1</sub> 50-70% w.n. z zaostrzeniem w ostatnim roku,

$w_{bz}$ - waga z jaką uwzględniono czas pozostawania w stanie FEV<sub>1</sub> 50-70% w.n. bez zaostrzenia w ostatnim roku,

$p_1$  – prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w stanie FEV<sub>1</sub> 50-70% w.n. bez zaostrzenia w ostatnim roku,

$p_2$  – prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w stanie FEV<sub>1</sub> 50-70% w.n. z zaostrzeniem w ostatnim roku.

### 2.9.3.2. Zaostrzenia

Roczny współczynnik zaostrzeń wyznaczono przyjmując rozkład Poissona. Wyznaczono wartość oczekiwaną liczby zaostrzeń w czasie trwania cyklu (1 rok). Dane niezbędne do oszacowania pożądanych wielkości zaczerpnięto z dokumentu otrzymanego od Podmiotu Odpowiedzialnego, opisującego m.in. wyniki badania TORCH. [11] Do wyznaczenia oczekiwanej liczby zdarzeń ( $\lambda$ ) wykorzystano współczynniki regresji wyznaczone na podstawie wyników badania TORCH. Dodatkowo rozważono uwzględnienie rasy oraz BMI pacjenta. Kryteria włączenia/wykluczenia zmiennych w regresji obejmowały: istotność statystyczną, wielkość estymowanego współczynnika oraz wpływ wykluczenia poszczególnych zmiennych na współczynniki regresji związane z historią zaostrzeń oraz efektami poszczególnych terapii (patrz. rozdz. 3.2.2).

Na podstawie oczekiwanej liczby zaostrzeń wyznaczono prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w okresie 1 roku (cykl modelu). Przy obliczeniach wykorzystano zależność, że jeżeli  $\lambda$  jest oczekiwaną liczbą zdarzeń w danym przedziale czasu, to prawdopodobieństwo wystąpienia dokładnie  $k$  zdarzeń ( $k = 0,1,2, \dots$ ) jest równe:

$$p(k, \lambda) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!}.$$

Wobec powyższego:

$$p(k \geq 1, \lambda) = 1 - p(0, \lambda) = 1 - e^{-\lambda}.$$

### 2.9.3.3. Wpływ leczenia na prawdopodobieństwa przejść

W celu zróżnicowania efektów leczenia przyjęto możliwość zwiększenia początkowej wartości FEV<sub>1</sub> o wartość uzyskaną z badań włączonych do analizy klinicznej (zależną od otrzymywanej terapii). W związku z powyższym pewnej modyfikacji uległ szacowany czas do przejścia do następnego stanu  $i$  – w konsekwencji – prawdopodobieństwo przejścia. Potencjalny wzrost początkowej wartości FEV<sub>1</sub>



występował wyłącznie w przypadku obliczeń dla pacjentów rozpoczynających symulację w danym stanie.

Do zróżnicowania prawdopodobieństwa zaostrzeń w zależności od zastosowanego leczenia przeanalizowano wartości OR uzyskane z badań włączonych do analizy klinicznej. Ponieważ uzyskane różnice nie były statystycznie istotne, w analizie ostatecznie nie różnicowano prawdopodobieństwa występowania zaostrzeń pomiędzy poszczególnymi rodzajami terapii (szczegółowe wartości uzyskane na podstawie analizy klinicznej zestawiono w rozdz. 3.2.2).

#### **2.9.3.4. Zapalenie płuc**

Stosowanie pewnych rodzajów terapii wziewnej może być związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia zapalenia płuc. Jest to również jedno z powikłań, którego leczenie, szczególnie w poważniejszych przypadkach, może generować wysokie koszty.

Prawdopodobieństwo bazowe zapalenia płuc przyjęto dla grupy leczonej UMEC/VI w celu zachowania wspólnej grupy dla wszystkich porównań w analizie. Przeanalizowano wyniki analizy klinicznej pod kątem występowania zapalenia płuc. Powikłanie występowało jednak relatywnie rzadko i różnicowanie prawdopodobieństwa jego wystąpienia w zależności od terapii skutkowałoby dużą niepewnością rezultatów. Wobec powyższego, w niniejszej analizie przyjęto stałe prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia płuc dla wszystkich terapii (równe wartości oszacowanej dla grupy UMEC/VI).

#### **2.9.3.5. Prawdopodobieństwo zgonu**

Założono, że z każdego stanu i w każdym cyklu pacjenci mogą przejść do stanu pochłaniającego jakim jest Zgon. Śmiertelność w badanej populacji oszacowano przez nałożenie współczynników HR (lub RR) modyfikujących prawdopodobieństwo zgonu na prawdopodobieństwa zgonu uzyskane z tablic trwania życia dla populacji Polski oszacowane na rok 2013. Dane zestawiono w rozdziale 3.3.

## **2.10. Dyskontowanie**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, w modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych (QALY) na poziomie 3,5% rocznie. Dodatkowo, w analizie wrażliwości, przyjęto roczną stopę dyskontową wynoszącą: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (QALY), 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 5% zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych. [9]

## 2.11. Analiza wrażliwości

### 2.11.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W związku z tym przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości. Probabilistyczna analiza wrażliwości PSA – „*Probabilistic Sensitivity Analysis*” polega na przypisaniu zmiennym rozkładów o odpowiednich parametrach. Wartość średnią przyjmowano na poziomie wyjściowej zmiennej.

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono średnie koszty oraz średnią liczbę lat życia skorygowanych jakością (QALY). Po przeprowadzeniu symulacji uzyskano 1 000 różnych wyników dla kosztów i QALY, które umieszczono na płaszczyznach opłacalności. Na wykresach każdy punkt odpowiada jednej symulacji. Na osi X zaznaczono różnicę w efektywności mierzonej wartością QALY, a na osi Y różnicę w kosztach pomiędzy terapiami. Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności danej technologii od różnych progów opłacalności (tzw. wykres krzywej opłacalności - CEAC) mieszczących się w zakresie od 0 złotych do 500 000 złotych.

Dla prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład normalny o odchyleniu standardowym 10% wartości średniej (w oparciu o Centralne Twierdzenie Graniczne).

Dla ilorazu szans służącego do obliczenia odsetków pacjentów z zaostrzeniem przyjęto rozkład log-normalny. Rozkład ten odpowiada ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa iloraz szans definiowany jako iloraz szansy zajścia zdarzenia (uzyskania odpowiedzi na wdrożoną terapię lub stabilizacji) w grupie badanej do grupy kontrolnej.

Dla parametrów służących obliczeniu jakości życia przyjęto, rozkład Beta, gdyż jest on ograniczony przez 0 i 1. Odchylenie przyjęto zgodnie z wynikami badania epidemiologicznego, wykorzystanego do wyznaczenia parametrów liczbowych określających jakość życia chorych.

Dla współczynnika hazardu względnego (HR) pozwalającego określić śmiertelność w populacji chorych przyjęto rozkład log-normalny. Założenie takie wynika z teorii hazardu proporcjonalnego Coxa odnośnie tego typu parametrów.

Dla kosztów leczenia zaostrzeń oraz zapalenia płuc przyjęto rozkład log-normalny.

Spis parametrów i rozkładów im przypisanych wykorzystanych w PSA znajduje się w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym na zakładce „Parameters” oraz „ParametersA”.



### 2.11.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zaprezentowano wyniki dla:

- zmiany charakterystyk początkowych pacjentów,
- zmiany początkowego rozkładu pacjentów pomiędzy stany związane ze stopniem ciężkości POChP oraz stany związane z zaostrzeniem w ostatnim roku,
- przyjęcia poziomu odpłatności preparatu zawierającego bromek tiotropium (wyłącznie w porównaniach, w których wspomniana substancja występuje jako komparator) we wszystkich stadiach ciężkości POChP na poziomie ryczałtu lub na poziomie odpłatności 30% (patrz rozdz. 3.5.1),
- przyjęcia maksymalnej dawki komparatora w przypadku istnienia niejednoznaczności w dawkowaniu (dla komparatorów: TIO+FORM, TIO+SAL),
- przyjęcia OR dla zaostrzeń w porównaniu UMEC/VI vs TIO na podstawie badania Maleki-Yazdi 2014 - ZEP117115 [5–8],
- wykorzystania zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich kosztów leczenia zaostrzeń (Jahnz-Różyk 2009 [12]),
- wykorzystania kosztu leczenia zaostrzeń bez podziału względem stopnia ciężkości choroby (Jahnz-Różyk 2009 [12]),
- wykorzystania kosztu zaostrzeń na podstawie wyników publikacji Jahnz-Różyk 2011 [13] (dane o obniżonej wiarygodności),
- uwzględnienia kosztów leczenia umiarkowanego zapalenia płuc oraz założenia o braku spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc,
- zmiany źródła danych o śmiertelności w populacji chorych na POChP (Ekberg 2005 [14], Sunyer 1998 [15]),

Szczegółowy opis scenariuszy zamieszczono w aneksie (rozdz. 17.1)

### 2.12. Próg opłacalności (analiza CUA)

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Próg opłacalności zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. W niniejszej analizie próg opłacalności dla QALY wyznaczono w oparciu o wymogi AOTM oraz na podstawie zapisów ustawy refundacyjnej (ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). [16]

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010—2012 [17], PKB per capita wyniosło 39 859 zł, a zatem próg opłacalności niniejszej analizy wynosi 119 577 zł. Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności danej technologii od różnych progów opłacalności (tzw. wykres krzywej opłacalności - CEAC) mieszczących się w zakresie od 0 złotych do 500 000 złotych.

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Populacja

##### 3.1.1. Charakterystyki początkowe pacjentów

Wielkością charakteryzującą stany modelu jest stopień ciężkości POChP, który zdefiniowano w oparciu o poziom FEV<sub>1</sub> względem wartości należnej. W praktyce wartość należna nie jest jednak wielkością stałą – zależy m.in. od wieku, wzrostu i płci. W celu sklasyfikowania chorych do odpowiedniego stanu związanego z zaawansowaniem choroby należało więc określić odpowiednie charakterystyki początkowe kohorty, pozwalające wyznaczyć początkową wartość należną (która w kolejnych cyklach modelu, wraz ze wzrostem wieku kohorty, będzie ulegać zmianie). Wiek i rozkład płci w modelu przyjęto w oparciu o charakterystyki początkowe populacji badania Boros 2012 [18] – polskiego badania epidemiologicznego mającego na celu ocenę jakości życia chorych z POChP. Wartości raportowane w publikacji dotyczą jednak wszystkich pacjentów włączonych do badania, z czego 15,7% stanowili chorzy z łagodnym POChP, a więc prawdopodobnie nie odpowiadający w pełni populacji niniejszej analizy. W wariacie analizie wrażliwości testowano więc scenariusz, w którym charakterystyki wejściowe kohorty określono jako średnią z badań włączonych do analizy klinicznej.

Średni wzrost przyjęto na podstawie danych GUS o stanie zdrowia ludności Polski w 2009 roku. [19]

Tabela 6.  
Charakterystyki początkowe kohorty

Parametr	Wartość	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 1)
Wiek	64,41 roku	63,11 roku
Wzrost (kobiety/mężczyźni)	1,63 m / 1,76 m	
Rozkład płci (kobiety/mężczyźni)	36% / 64%	30,9% / 69,1%

Korzystając z zależności opisanych w rozdziale 2.5 otrzymano wartości należne FEV<sub>1</sub> zamieszczone w tabeli poniżej.

**Tabela 7.**  
Początkowa wartość należna FEV<sub>1</sub> kohorty w modelu

Płeć	Wartość należna FEV <sub>1</sub>	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 1)
Kobiety	2,23 l	2,26 l
Mężczyźni	3,21 l	3,25 l
Średnia ważona*	2,86 l	2,94 l

\* Uwzględniając odsetek kobiet i mężczyzn jak w charakterystykach początkowych kohorty

### 3.1.2. Początkowy rozkład kohorty pod względem zaawansowania POChP

W początkowym stanie modelu pacjenci mogą znajdować się w stanach FEV<sub>1</sub> 50-70% w.n. oraz FEV<sub>1</sub> 30-50% w.n. (zarówno z zaostrzeniami w ostatnim roku, jak i bez). W analizie podstawowej założono wariant, w którym rozkład początkowy pacjentów wyznaczono w oparciu o liczebności odpowiednich grup w polskim badaniu epidemiologicznym Boros 2012 [18]. W analizie wrażliwości testowano dodatkowo warianty, dla których wszyscy pacjenci rozpoczynają w stadium FEV<sub>1</sub> 50-70% w.n. (scenariusz 2) lub w stadium FEV<sub>1</sub> 30-50% w.n. (scenariusz 3).

Wartości wykorzystane w analizie zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
Liczebności grup związanych z ciężkością POChP – Boros 2012

Grupa	Liczebność grupy	Odsetek
50-70% w.n.	4603	67,0%
30-50% w.n.	2265	33,0%

**Tabela 9.**  
Początkowy rozkład kohorty w podziale na stopień zaawansowania POChP

Grupa	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 2)	Analiza wrażliwości (scenariusz 3)
50-70% w.n.	67,0%	100%	0%
30-50% w.n.	33,0%	0%	100%

### 3.1.3. Początkowy rozkład kohorty pod względem wystąpienia zaostrzenia w poprzedzającym roku

Początkowy odsetek pacjentów z historią zaostrzeń zaczerpnięto z badania obserwacyjnego ECLIPSE. Kryteria włączenia do badania obejmowały wiek od 40 do 75 lat, ponad 10 paczko-lat palenia papierosów, wartość FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu bronchodylatora < 80% oraz FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,7 (po zastosowaniu bronchodylatora). Ostatecznie włączono 2138 pacjentów. Poniżej zestawiono

charakterystyki początkowe pacjentów w aspekcie zaostrzeń występujących w roku poprzedzającym włącznie do badania. [11, 20] W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanie bez historii zaostrzeń (scenariusz 4) lub w stanie z historią zaostrzenia w okresie poprzedzającego roku (scenariusz 5).

**Tabela 10.**  
**Zaostrzenia w okresie roku poprzedzającego badanie**

Kategoria	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 4)	Analiza wrażliwości (scenariusz 5)
Brak zaostrzeń historii	52,4%	100%	0%
≥1 zaostrzenia w historii	47,6%	0%	100%

## 3.2. Prawdopodobieństwa przejść i efekty zdrowotne

W niniejszej analizie zbadano wpływ wyników badań klinicznych w odniesieniu do czynności płuc oraz kontrolę objawów choroby na wyniki analizy ekonomicznej. Wzięto pod uwagę również wpływ występowania zapalenia płuc na jakość życia i koszty ponoszone na leczenie chorych. W tym celu przeprowadzono symulację w oparciu o wartości uzyskane w badaniach klinicznych. Wykorzystano wyłącznie wyniki istotne statystycznie. Szczegółowy opis źródeł danych dotyczących efektywności leków zamieszczono w poniższych rozdziałach.

### 3.2.1. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy kolejnymi stanami związanymi z ciężkością POChP

#### UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)

Ocenę skuteczności UMEC/VI (55/22) względem TIO (10) przeprowadzono w oparciu o wyniki trzech badań RCT (Decramer 2014a, Decramer 2014b, Maleki-Yazdi 2014 - ZEP11711). We wszystkich pracach I-rzędowym punktem końcowym była zmiana średniej wartości FEV<sub>1</sub> przy najniższym stężeniu leku po 24 tygodniach leczenia (t-FEV<sub>1</sub>). Wynik meta-analizy wykorzystano w ramach analizy ekonomicznej do oszacowania różnicy w zmianie poziomu FEV<sub>1</sub> pomiędzy pomiarem początkowym a pomiarem uzyskanym po 24 tygodniach badania dla analizowanych terapii (założono, że jest to zmiana, która następuje u chorych w 1. cyklu modelu).

Tabela 11.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 24 tyg.) – t-FEV<sub>1</sub> [I]

Badanie	UMEC/VI (55/22)		TIO (10)		UMEC/VI vs TIO
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]
Decramer 2014a	177	0,211* (0,24)	173	0,121* (0,24)	0,09 [0,04; 0,14]
Decramer 2014b	161	0,208* (0,23)	175	0,149* (0,23)	0,06 [0,01; 0,11]
ZEP117115	400	0,205* (0,23)	388	0,093* (0,23)	0,11 [0,08; 0,14]
Meta-analiza	738	x	736	x	0,10 [0,07; 0,12]

\* wartość LSM

### UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa UMEC/VI (55/22) względem FP/SAL (1000/100) przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (DB2116134). W badaniu tym jednym z analizowanych punktów końcowych była zmiana średniej wartości FEV<sub>1</sub> przy najniższym stężeniu leku po 12 tygodniach terapii. Wynik badania wykorzystano w ramach analizy ekonomicznej do oszacowania różnicy w zmianie poziomu FEV<sub>1</sub> pomiędzy pomiarem początkowym a pomiarem uzyskanym po 12 tygodniach badania dla analizowanych terapii (założono, że zmiana ta następuje u chorych w 1. cyklu modelu).

Tabela 12.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do czynności płuc (dane ciągłe; OI: 12 tyg.) – t-FEV<sub>1</sub> [I]

Badanie	UMEC/VI (55/22)		FP/SAL(1000/100)		UMEC/VI vs FP/SAL
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]
DB2116134	333	0,151* (0,23)	338	0,062* (0,23)	0,09 [0,05; 0,12]

\* wartość LSM

### UMEC/VI (55/22) vs LABA + LAMA

Poniżej zamieszczono wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do czynności płuc (w szczególności t-FEV<sub>1</sub>). Dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego UMEC/VI (55/22) względem INDA/GLY (85/43), TIO + FORM (10 + 20-24) oraz TIO + INDA (10 + 120-240). Żadna z uzyskanych różnic nie była istotna statystycznie. Wobec powyższego założono brak różnic w zmianie poziomu FEV<sub>1</sub> pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami.

Wykonanie porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO + SAL (10/100) okazało się niemożliwe ze względu na brak dostępności danych w zakresie ważnych z punktu widzenia analizy klinicznej punktów końcowych.

**Tabela 13.**  
Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu do czynności płuc – t-FEV<sub>1</sub>

Porównanie UMEC/VI vs	t-FEV <sub>1</sub> [l] (12 tyg.)	t-FEV <sub>1</sub> [l] (24 tyg.)
INDA/GLY	0,04 [-0,04; 0,11]	0,00 [-0,03; 0,04]
TIO + FORM	x	0,09 [-0,05; 0,23]
TIO + INDA	0,03 [0,00; 0,07]	x
TIO + SAL	x	x
GRADE	niski	niski

### Bazowa zmiana wartości FEV<sub>1</sub>

W niniejszej analizie wykorzystano średnią różnicę w zaobserwowanej zmianie pomiędzy analizowanymi technologiami (patrz rozdziały powyżej) oraz wartość bazową dla grupy leczonej UMEC/VI. Wartość bazową wyznaczono w oparciu o wyniki badań UMEC/VI vs TIO oraz UMEC/VI vs FP/SAL włączonych do analizy klinicznej.

**Tabela 14.**  
Bazowa zmiana wartości FEV<sub>1</sub> dla terapii UMEC/VI

Badanie	Okres badania [tyg.]	Zmiana wartości FEV <sub>1</sub> [l]	Wykorzystanie w ramach analizy
Decramer 2014a	24	0,189 (0,44)	-
Decramer 2014b	24	0,203 (0,4)	Wariant analizy wrażliwości (scenariusz 6)
ZEP117115	24	0,189 (0,23)	-
DB116134	12	0,151 (0,23)	Wariant główny

Przetestowano wariant minimalny (w ramach analizy głównej) oraz maksymalny (analiza wrażliwości) bazowej zmiany FEV<sub>1</sub>.

### Podsumowanie

Do początkowej wartości FEV<sub>1</sub> kohorty dodawane są odpowiednie modyfikatory w poziomie FEV<sub>1</sub>, a następnie ponownie przeliczane są prawdopodobieństwa przejść w modelu dla poszczególnych interwencji (zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdz. 2.9.3). Podsumowanie uzyskanych modyfikatorów zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 15.  
Wpływ leków na funkcje płuc – wartości uwzględnione w analizie

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 6)
Bazowa zmiana FEV <sub>1</sub> dla grupy UMEC/MI [l]	0,151	2,203
Różnica UMEC/MI vs TIO [l]	0,100	
Różnica UMEC/MI vs FP/SAL [l]	0,090	
Różnica UMEC/MI vs LABA + LAMA [l]	0,000	

### 3.2.2. Prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia

#### Bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia

Bazowe prawdopodobieństwa zaostrzeń w kolejnych stanach wyznaczono metodą opisaną szerzej w rozdz. 2.9.3.2. Wykorzystano przy tym współczynniki regresji wyznaczone na podstawie badania TORCH (Tabela 16). Badanie to zaprojektowano jako międzynarodowe, wieloośrodkowe, 3-letnie badanie randomizowane, mające na celu ocenę redukcji ryzyka zgonu u chorych na POChP otrzymujących SAL lub FP (w monoterapii lub terapii skojarzonej) w porównaniu do placebo. Na podstawie uzyskanych wartości wyznaczono oczekiwane liczby zaostrzeń w okresie równym długości cyklu modelu (1 rok), które przeliczono następnie na prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia. W tabeli poniżej zestawiono współczynniki charakteryzujące wpływ analizowanych parametrów na oczekiwaną wartość liczby zaostrzeń (współczynniki regresji) wraz z ich istotnością statystyczną.

Tabela 16.  
Współczynniki dla zaostrzeń oszacowane na podstawie badania TORCH

Zmienna	Wartość (SE)	p-wartość	
Wyraz wolny	-0,96 (0,11)	<0,001	
Terapia	FP/SAL Grupa referencyjna		
	PLC	0,03 (0,07)	0,72
	FP	-0,12 (0,07)	0,11
	SAL	0,05 (0,07)	0,44
Historia zaostrzeń w ostatnim roku	0,9 (0,06)	<0,001	
FEV <sub>1</sub> % wartości należnej	<30%	-0,14 (0,06)	0,02
	30<50%	-0,49 (0,08)	<0,001
	50<70%	-0,98 (0,22)	<0,001
Płeć	Mężczyzna	0,76 (0,06)	<0,001
	Kobieta	Grupa referencyjna	
Bazowa historia zaostrzeń	0 Grupa referencyjna		
	1	0,26 (0,07)	<0,001
	≥2	0,43 (0,06)	<0,001



Zmienna	Wartość (SE)	p-wartość
<38	Grupa referencyjna	
<b>Bazowe SGRQ*</b>		
38<50	0,20 (0,07)	0,007
50<62	0,22 (0,07)	0,003
≥62	0,26 (0,07)	<0,001

\* Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych

Otrzymane wyniki określające oczekiwaną liczbę zaostrzeń oraz prawdopodobieństwo zaostrzenia dla grupy PLC przypadające na cykl modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17.  
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia

Stan modelu	Oczekiwana liczba zaostrzeń / cykl	Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia
FEV <sub>1</sub> 50-70% w.n. brak zaostrzeń w ostatnim roku	0,572	0,436
FEV <sub>1</sub> 50-70% w.n. wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku	0,812	0,556
FEV <sub>1</sub> 30-50% w.n. brak zaostrzeń w ostatnim roku	0,934	0,607
FEV <sub>1</sub> 30-50% w.n. wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku	1,407	0,755
FEV <sub>1</sub> <30% w.n. brak zaostrzeń w ostatnim roku	1,997	0,864
FEV <sub>1</sub> <30% w.n. wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku	2,297	0,899

### UMEC/VI (55/22) vs PLC

Przedstawione powyżej prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia wyznaczone zostały dla grupy otrzymującej PLC. Aby wyznaczyć prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w grupie otrzymującej leczenie UMEC/VI (55/22) wykorzystano odnalezione w ramach analizy klinicznej badania porównujące UMEC/VI (55/22) vs PLC w zakresie występowania zaostrzeń. Otrzymana wartość OR nie osiągnęła jednak istotności statystycznej, wobec czego w analizie nie modyfikowano prawdopodobieństw wyznaczonych dla grupy PLC.

Tabela 18.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs PLC w odniesieniu do występowania zaostrzeń

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	UMEC/VI (55/22)	PLC	OR [95%CI]
Zaostrzenia POChP	DB2114634 (p. azjatycka)	24	9/194 (5)	9/193 (5)	0,99 [0,39; 2,56]
	Donohue 2013	24	7/413 (2)	3/280 (1)	1,59 [0,41; 6,21]
	<b>Metaanaliza</b>	<b>24</b>	<b>16/607 (3)</b>	<b>12/473 (3)</b>	<b>1,17 [0,54; 2,52]</b>

W celu zróżnicowania prawdopodobieństw wystąpienia zaostrzenia w zależności od stosowanej terapii przeanalizowano wyniki analizy klinicznej. Rezultaty opisano w poniższych rozdziałach.

### UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)

Tabela 19.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do kontroli objawów choroby - zaostrzenia

Badanie	UMEC/VI (55/22)	TIO (10)	OR [95%CI]
	n/N (%)	n/N (%)	
Decramer 2014a	14/207 (7)	11/203 (5)	1,27 [0,56; 2,86]
Decramer 2014b	26/217 (12)	14/215 (7)	1,95 [0,99; 3,85]
ZEP117115	16/454 (4)	29/451 (6)	<b>0,53 [0,28; 0,99]</b>
Metaanaliza	56/878 (6)	54/869 (6)	1,08 [0,48; 2,43]

Wynik meta-analizy badań włączonych do analizy klinicznej nie osiągnął istotności statystycznej, wobec czego w głównym wariancie analizy nie uwzględniono różnicy we wpływie leków na występowanie zaostrzeń. Po szczegółowej analizie wyników zwrócił uwagę jednak fakt, że wynik badania o największej liczbie próby (a więc najbardziej wiarygodnego) był istotny statystycznie. Wynik ten wykorzystano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 7).

### UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)

W związku z faktem, że w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie oceniono wpływu leczenia UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) na występowanie zaostrzeń, w analizie przyjęto wartość parametru OR równą 1.

Tabela 20.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) w odniesieniu do kontroli objawów choroby - zaostrzenia

Badanie	UMEC/VI (55/22)	FP/SAL (1000/100)	OR [95%CI]	Uwagi
	n/N (%)	n/N (%)		
DB2116134	7/358 (2)	bd/358 (<1)	bd	Zdarzenia niepożądane
	3/358	0/358	-	Poważne zdarzenia niepożądane

### UMEC/VI (55/22) vs LABA + LAMA

W ramach MTC przeprowadzonego na potrzeby analizy klinicznej uzyskano zaprezentowane poniżej wyniki. W przypadkach, dla których dostępność danych umożliwiła porównanie leczenia UMEC/VI (55/22) z alternatywnymi interwencjami, otrzymany wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Wobec powyższego, dla tych terapii, nie uwzględniono różnic w częstości występowania zaostrzeń.

W przypadkach, w których porównanie leczenia UMEC/VI (55/22) z komparatorami w zakresie występowania zaostrzeń nie było możliwe przyjęto wartość parametru OR równą 1.

Tabela 21.  
Wyniki porównania pośredniego UMEC/VI vs LABA + LAMA w odniesieniu do AE – zaostrzenia

Porównanie UMEC/VI vs	OR [95%CI]
INDA/GLY	1,56 [0,47; 5,10]
TIO + FORM	3,10 [0,85; 11,31]
TIO + INDA	x
TIO + SAL	x
GRADE	niski

### 3.3. Śmiertelność

W wyniku niesystematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) w zakresie współczynników śmiertelności w populacji osób z POChP odnaleziono 4 publikacje [14, 15, 21, 22], w których zamieszczone zostały wartości współczynników ryzyka zgonu dla POChP i które spełniły kryteria włączenia do analizy. Szczegółową charakterystykę włączonych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22.  
Współczynniki ryzyka zgonu w populacji z POChP

Badanie	Charakterystyka	Wartości
Ringbaek 2005 [21]	Ocena śmiertelności pacjentów z POChP przeprowadzona w oparciu o statystyki 279 osób z astmą i 869 pacjentów z POChP (wyniki oddzielnie dla obu chorób), którzy zgłosili się w celu oceny niepełnosprawności w latach 1977-1997 do specjalistów pulmonologów (Dania). Średni czas obserwacji w badaniu 13,1 lat.	SMR Kobiety: 4,8 CI95% [4,2; 5,4] Mężczyźni: 2,7 CI95% [2,5; 3,0] Łącznie: 3,3 CI95% [3,1; 3,6]
Sunyer 1998 [15]	Ocena śmiertelności pacjentów z POChP, którzy zgłosili się do izb przyjęć w 4 szpitalach w Barcelonie w latach 1985-89 w porównaniu do śmiertelności populacji ogólnej. W opracowaniu uwzględniono wyniki 15 517 pacjentów.	SMR: Kobiety: 2,85 CI95% [2,69;3,09] Mężczyźni: 2,55 CI95% [2,47;2,62]
Vaz Fragoso 2010 [22]	Ocena śmiertelności pacjentów z POChP w oparciu o statystyki prowadzone w ramach próby NHANES III – reprezentatywnej grupy amerykańskich włączanych do badania na przestrzeni lat 1988 – 1994 (kontrola śmiertelności w grudniu 2000 roku). W opracowaniu uwzględniono 831 osób z POChP, w tym w stadium POChP (wg GOLD): I – 443, II-314, III-IV-74.	SMR stopień I POChP: 1,04 CI95% [0,85 - 1,27] stopień II POChP: 1,31 CI95% [1,08 - 1,59] stopień III-IV POChP: 2,24 CI95% [1,65 - 3,03]
Ekberg-Aronson 2005 [14]	Badanie przeprowadzone w celu wykrycia osób z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w Malmo (Szwecja) w latach 1974-1992. Objęło 22 444 mężczyzn i 10902 kobiety (w tym odpowiednio 1212 i 376 chorych na POChP).	HR po przeliczeniach: stopień II POChP: 1,46 CI95% [1,31 – 1,62] stopień III POChP: 3,16 CI95% [2,24 – 4,47] stopień IV POChP: 4,58 CI95% [2,19 – 9,56]

Ze względu na charakterystykę modelu i uwzględnione stany, w podstawowym wariancie analizy uwzględniono wyniki badania Vaz Fragosso 2010 [22], natomiast do analizy wrażliwości (scenariusz 8) włączono wyniki badania Ekberg-Aronson 2005 [14]. W obu badaniach dokonano podziału pacjentów i oceny ich śmiertelności w zależności od stadium POChP. Przetestowano również wpływ na wyniki analizy uwzględnienia współczynników śmiertelności raportowanych w badaniu Sunyer 1998 [15] (scenariusz 9). O wiarygodności tego badania może świadczyć liczna próba, niemniej jednak wyniki prezentowane są w podziale względem płci, nie uwzględniono natomiast zróżnicowania śmiertelności w zależności od stadium POChP, przez co wyników badania nie uwzględniono w głównym wariancie.

### 3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W celu wyodrębnienia danych opisujących wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji medycznych zamieszczonych w bazie MEDLINE. Szczegółowy opis przeszukania jak również charakterystykę odrzuconych badań zamieszczono w aneksie do dokumentu (rozdz.17.3.2).

Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów związanych z zaawansowaniem POChP (zdefiniowanych poprzez poziom  $FEV_1$ ) zaczerpnięto z publikacji Boros 2012 [18]. W publikacji opisane zostały wyniki epidemiologicznego, przekrojowego badania przeprowadzonego w populacji 9310 pacjentów z POChP. Badanie obejmowało zarówno mężczyzn, jak i kobiety w wieku powyżej 35 lat, ze stwierdzoną POChP o dowolnym stopniu ciężkości, leczonych w warunkach ambulatoryjnych oraz nie stosujących wcześniej tiotropium. Badanie jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Komplet wyników dostępny był dla 8537 osób (średni wiek 64,4 roku; 64% mężczyzn). W badaniu, 53,9% chorych charakteryzowało się umiarkowanym stadium POChP, 26,5% - ciężkim oraz 3,8% - bardzo ciężkim. U 15,7% chorych POChP było w stadium łagodnym. Stopnie zaawansowania choroby w badaniu zdefiniowane zostały w oparciu o klasyfikację GOLD 2007. Zaostrzenia, zdefiniowane jako konieczność przyjmowania antybiotyków lub sterydoterapii w okresie poprzedzających 12 miesięcy, raportowano odpowiednio u 6677 oraz 3608 respondentów.

Uzyskane w badaniu wartości użyteczności (przeliczone na skalę 0–1) zamieszczono w poniższej tabeli. Z uwagi na brak danych, w przypadku wystąpienia zapalenia płuc przyjęto spadek użyteczności równy wielkości uzyskanej dla zaostrzenia. W analizie wrażliwości (scenariusz 10) rozważono również brak spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc (w wariancie tym założono, że u chorych występują jedynie umiarkowane zapalenia płuc, przy czym w wariancie tym równocześnie zmodyfikowano koszty leczenia zapalenia płuc – patrz rozdz. 3.7).

Tabela 23.  
Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość	
<b>Bezwzględne wartości użyteczności</b>		
FEV <sub>1</sub> 50-70% w.n.	0,6256 (SD=0,16447)	
FEV <sub>1</sub> 30-50% w.n.	0,4456 (SD=0,16072)	
FEV <sub>1</sub> <30% w.n.	0,3205 (SD=0,17062)	
<b>Spadku użyteczności</b>		
Zaostrzenie	0,076	
Zapalenie płuc	Analiza podstawowa	0,076
	Analiza wrażliwości (scenariusz 10)	0,000

### 3.5. Koszty

#### 3.5.1. Koszty leków

##### 3.5.1.1. Anoro® (Umeclidinium+Vilanterol)

Cenę zbytu netto preparatu Anoro® Elipta® uzyskano od Zamawiającego. Zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [16], ceny preparatu Anoro® Elipta® będą kształtować się w sposób przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 24).

Założono utworzenie odrębnej grupy limitowej w przypadku finansowania preparatu Anoro® Elipta® ze środków publicznych. Szczegółowe uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej zamieszczono w dokumencie analizy wpływu na budżet. [23]

Tabela 24.  
Anoro Elipta (dawka 55/22 µg) – koszt preparatu

Nazwa handlowa	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Odpłatność NFZ	Odpłatność pacjenta
Anoro Elipta	██████	██████	██████	██████	30%	██████	██████

##### 3.5.1.2. Pozostałe leki

Dane dotyczące cen detalicznych poszczególnych leków refundowanych w Polsce uzyskano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych

leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. [24]

Wyznaczono średni koszt dawki refundowanych preparatów, ważony wielkością sprzedaży ich opakowań w okresie od sierpnia 2013 do lipca 2014 r., wykorzystując w tym celu dane zgromadzone w aplikacji IKAR PRO. [25]

W przypadku preparatów zawierających flutykazonu propionian/salmeterol, formoterol lub salmeterol, wykorzystano ceny opakowań, w których dawka leku jest równa dawce zalecanej, lub dawka zalecana jest wielokrotnością dawki leku w opakowaniu, co pozwoliło na oszacowanie średnich kosztów zalecanych dawek dziennych. W przypadku niejednoznacznej wielkości dawki komparatora w analizie podstawowej uwzględniono minimalne dawkowanie (podejście konserwatywne) natomiast w analizie wrażliwości (scenariusz 11) – maksymalne.

Ceny leków finansowanych obecnie ze środków publicznych zawierających formoterol, salmeterol, lub flutykazonu propionian/salmeterol przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25). Wszystkie leki zawierające wyżej wymienione substancje są dostępne przy odpłatności na poziomie ryczału. Leki zawierające indakaterol również są finansowane ze środków publicznych i są dostępne przy 30% odpłatności pacjenta. Preparat Ultibro Breezhaler zawierający bromek glikopironium/indakaterol nie jest refundowany ze środków publicznych.

Jedynym preparatem finansowanym obecnie ze środków publicznych zawierającym bromek tiotropium jest Spiriva<sup>®</sup>. We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach lek ten jest dostępny przy 30% odpłatności pacjenta. Jest również dostępny przy odpłatności na poziomie ryczału, lecz wyłącznie w przypadku ciężkiej postaci POChP, z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub> < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową. W podstawowym wariantcie analizy przyjęto odpłatność preparatu Spiriva<sup>®</sup> na poziomie 30% dla chorych w stadium umiarkowanego POChP oraz odpłatność na poziomie ryczału w stadium ciężkiego i bardzo ciężkiego POChP. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których lek ten jest dostępny przy odpłatności ryczałtowej (scenariusz 11) lub 30% (scenariusz 12) niezależnie od stopnia ciężkości choroby.

Szczegóły oszacowań zostały zawarte w tabelach poniżej (Tabela 25).



Tabela 25.  
Preparaty uwzględnione w analizie

Preparat	Dawka	EAN	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
<b>Tiotropii bromidum</b>							
Spiriva®	18µg	5909990985111	140,62 zł	140,62 zł	30%	98,43 zł	42,19 zł
Spiriva®	18µg	5909990985111	140,62 zł	140,62 zł	ryczałt	137,42 zł	3,20 zł
Spiriva®	18µg	5909990985128	146,24 zł	140,62 zł	30%	98,43 zł	47,81 zł
Spiriva®	18µg	5909990985128	146,24 zł	140,62 zł	ryczałt	137,42 zł	8,82 zł
<b>Formoterolum</b>							
Atimos®	12µg	5909990620777	120,20 zł	120,20 zł	ryczałt	113,75 zł	6,40 zł
Foradil®	12µg	5909990792924	70,14 zł	60,60 zł	ryczałt	57,35 zł	12,74 zł
Foramed®	12µg	5909991109523	59,50 zł	59,50 zł	ryczałt	56,25 zł	3,20 zł
Forastmin®	12µg	5909990614400	60,06 zł	60,06 zł	ryczałt	56,81 zł	3,20 zł
Formoterol Easyhaler®	12µg	5909990337446	115,54 zł	115,54 zł	ryczałt	109,09 zł	6,40 zł
Oxodil PPH®	12µg	5909990849000	60,60 zł	60,60 zł	ryczałt	57,35 zł	3,20 zł
Oxodil PPH®	12µg	5909990996681	115,60 zł	115,60 zł	ryczałt	109,15 zł	6,40 zł
Zafiron®	12µg	5909990937981	115,61 zł	115,61 zł	ryczałt	108,08 zł	6,40 zł
Zafiron®	12µg	5909990975914	60,61 zł	60,60 zł	ryczałt	57,35 zł	3,21 zł
<b>Salmeterolum</b>							
Pulmotero®	50 µg	5909991109424	61,08 zł	60,60 zł	ryczałt	57,35 zł	3,68 zł
Pulmotero®	50 µg	5909991109431	89,38 zł	89,38 zł	ryczałt	84,50 zł	4,80 zł
Pulveril®	25 µg	5909990867653	64,22 zł	60,60 zł	ryczałt	57,35 zł	6,82 zł
Serevent Dysk®	25 µg	5909990623099	82,44 zł	60,60 zł	ryczałt	57,35 zł	25,04 zł
Serevent Dysk®	50 µg	5909990437825	84,49 zł	60,60 zł	ryczałt	57,35 zł	27,09 zł
<b>Indacaterolum</b>							
Onbrez Breezhaler®	150 µg	5909990738397	112,48 zł	60,60 zł	ryczałt	42,37 zł	70,06 zł
Onbrez Breezhaler®	300 µg	5909990738472	116,48 zł	116,48 zł	ryczałt	81,49 zł	34,94 zł
<b>Fluticasoni propionas + Salmeterolum</b>							
Asaris®	500+50 µg+ µg	5909991034894	128,82 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	3,20 zł
Salmex®	500+50 µg+ µg	5909991034931	128,82 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	3,20 zł
Seretide 250®	250+25 µg+ µg	5909990907113	177,14 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	51,52 zł
Seretide Dysk 500®	500+25 µg+ µg	5909990832620	167,03 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	41,41 zł
<b>Glycopyrronium bromide + indacaterol</b>							
Ultibro Breezhaler®	43+85 µg+ µg	-	421,00 zł	-	-	-	421,00 zł



Tabela 26.

Średnia cena za dawkę substancji czynnej ważona wielkością sprzedaży (za okres 06.2013-05.2014 przy odpłatności 30% za tiotropium bromidum)

Komparator	Dawka (µg/dobę)	Średnia ważona cena za dawkę - pacjent	Średnia ważona cena za dawkę - NFZ	Średnia ważona cena za dawkę - koszt całkowity
Glycopyrronium bromide / indacaterol	43/85	14,03 zł	0 zł	14,03 zł
Tiotropii bromidum	10	1,43 zł	3,28 zł	4,71 zł
Tiotropii bromidum + Formoterolum	10/12	1,49 zł	4,17 zł	5,67 zł
Tiotropii bromidum + Formoterolum	10/48*	1,70 zł	7,05 zł	8,76 zł
Tiotropii bromidum + Salmeterolum	10/100	1,75 zł	5,19 zł	6,93 zł
Tiotropii bromidum + Indacaterolum	10/120	3,76 zł	4,69 zł	8,46 zł
Tiotropii bromidum + Indacaterolum	10/240*	2,84 zł	6,00 zł	8,84 zł
Fluticasoni propionas / Salmeterolum	1000/100	0,43 zł	4,19 zł	4,61 zł

\* Dawki uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz 11)

Tabela 27.

Średnia cena za dawkę substancji czynnej ważona wielkością sprzedaży (za okres 06.2013-05.2014 przy odpłatności ryczałtowej za tiotropium bromidum)

Komparator	Dawka (µg/dobę)	Średnia ważona cena za dawkę - pacjent	Średnia ważona cena za dawkę - NFZ	Średnia ważona cena za dawkę - koszt całkowity
Glycopyrronium bromide / indacaterol	43/85	14,03 zł	0,00 zł	14,03 zł
Tiotropii bromidum	10	0,13 zł	4,58 zł	4,71 zł
Tiotropii bromidum + Formoterolum	10/12	0,19 zł	5,47 zł	5,67 zł
Tiotropii bromidum + Formoterolum*	10/48*	0,40 zł	8,35 zł	8,76 zł
Tiotropii bromidum + Salmeterolum	10/100	0,45 zł	6,49 zł	6,93 zł
Tiotropii bromidum + Indacaterolum	10/120	2,46 zł	5,99 zł	8,46 zł
Tiotropii bromidum + Indacaterolum*	10/240*	1,54 zł	7,30 zł	8,84 zł
Fluticasoni propionas / Salmeterolum	1000/100	0,43 zł	4,19 zł	4,61 zł

\* Dawki uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz 11)

Tabela 28.  
Średnia cena za dawkę TIO uwzględniona w analizie

Wariant analizy	Perspektywa	Średnia cena za dawkę TIO		
		FEV <sub>1</sub> 50-70% w.n.	FEV <sub>1</sub> 30-50% w.n.	FEV <sub>1</sub> <30% w.n.
Analiza podstawowa	NFZ	3,28 zł	4,58 zł	4,58 zł
	NFZ+Pacjent	4,71 zł	4,71 zł	4,71 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz 12)	NFZ	4,58 zł	4,58 zł	4,58 zł
	NFZ+Pacjent	4,71 zł	4,71 zł	4,71 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz 13)	NFZ	3,28 zł	3,28 zł	3,28 zł
	NFZ+Pacjent	4,71 zł	4,71 zł	4,71 zł

Dodatkowo w ramach analizy rozważono uwzględnienie kosztów komparatorów z perspektywy płatnika publicznego oszacowanych na podstawie komunikatów DGL dotyczących kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań. Podkreślić należy jednak, że zgodnie z ustawą refundacyjną ceny leków refundowanych w ramach części A wykazu, a więc w części dotyczącej leków dostępnych w aptece, mają charakter cen sztywnych. W przeciwieństwie do leków refundowanych w ramach części B i C wykazu (programy lekowe i chemioterapia), w przypadku leków dostępnych w aptece podmioty odpowiedzialne nie mają możliwości stosowania rabatów. Wobec powyższego różnica pomiędzy kosztami ponoszonymi przez NFZ zgodnie z obwieszczeniem refundacyjnym a oszacowaniami na podstawie komunikatów DGL wynika wyłącznie z bezpłatnego zaopatrzenia w leki osób uprawnionych na podstawie art. 46 ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych [26], a także zmian urzędowych cen zbytu i limitów finansowania poszczególnych opakowań. Z powodu zastosowania art. 46 ustawy, koszty leków z perspektywy płatnika wyznaczone na podstawie komunikatów DGL będą każdorazowo wyższe niż koszty z obowiązującego obwieszczenia. Z kolei analiza kolejnych obwieszczeń prowadzi do wniosku, iż w przypadku wystąpienia zmian w danej grupie limitowej, najczęstszą zmianą względem poprzedniego obwieszczenia jest obniżenie urzędowej ceny zbytu i/lub limitu finansowania opakowań zakwalifikowanych do danej grupy (choć nie jest to regułą). Dodatkowo, w przypadku gdy dane opakowanie refundowane jest w dwóch wskazaniach z dwoma różnymi odpłatnościami, nie jest możliwe na podstawie komunikatów DGL jednoznaczne wyznaczenie kosztu ponieszonego przez NFZ w poszczególnych wskazaniach.

Ostatecznie, po szczegółowej analizie cen i kosztów refundacji poszczególnych opakowań komparatorów zgodnych z obwieszczeniem [24] w porównaniu z kosztami wyznaczonymi na podstawie komunikatów DGL [25], zdecydowano przyjąć podejście konserwatywne i nie uwzględniać w analizie kosztów na podstawie komunikatów, ponieważ były one każdorazowo wyższe niż koszty na podstawie obwieszczenia. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów NFZ zgodnych z obwieszczeniem i wyznaczonych na podstawie komunikatów DGL kosztów refundacji poszczególnych opakowań w sierpniu 2014 (w obliczeniach wykorzystano komunikaty DGL dotyczące sprzedaży styczeń-lipiec 2014 i styczeń-sierpień 2014, dane zaczerpnięto z portalu Ikar Pro [25]).

**Tabela 29.**  
**Porównanie kosztów płatnika publicznego związanych z refundacją komparatorów oszacowanych na podstawie obwieszczenia MZ i komunikatów DGL**

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Kod EAN	Cena detaliczna wg obwieszczenia	Koszt płatnika wg obwieszczenia	Koszt płatnika wg komunikatów DGL (refundacja w sierpniu 2014)	Zmiana kosztów płatnika - DGL vs obwieszczenie (procentowy przyrost)	Komentarz
Spiriva (odpłatność 30%)	Tiotropii bromidum	5909990985111	140,62	98,43	125,70	27,7%	Przy odpłatności 30%, niemożliwym jest jednoznaczne oszacowanie kosztu wg komunikatów DGL dla poszczególnych odpłatności
Spiriva (odpłatność 30%)	Tiotropii bromidum	5909990985128	146,24	98,43	122,57	24,5%	Przy odpłatności 30%, niemożliwym jest jednoznaczne oszacowanie kosztu wg komunikatów DGL dla poszczególnych odpłatności
Spiriva (ryczałt)	Tiotropii bromidum	5909990985111	140,62	137,42	125,70	-8,5%	Przy ryczałcie, niemożliwym jest jednoznaczne oszacowanie kosztu wg komunikatów DGL dla poszczególnych odpłatności
Spiriva (ryczałt)	Tiotropii bromidum	5909990985128	146,24	137,42	122,57	-10,8%	Przy ryczałcie, niemożliwym jest jednoznaczne oszacowanie kosztu wg komunikatów DGL dla poszczególnych odpłatności
SERETID E DYSK 500	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	5909990832620	167,03	125,62	127,03	1,1%	Różnica wynika z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
SERETID E 250	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	5909990907113	177,14	125,62	126,42	0,6%	Różnica wynika z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Asaris	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	5909991034894	128,82	125,62	125,63	0,0%	Różnica wynika z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Salmex	Fluticasoni propionas + Salmeterolum	5909991034931	128,82	125,62	125,63	0,0%	Różnica wynika z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Kod EAN	Cena detaliczna wg obwieszczenia	Koszt płatnika wg obwieszczenia	Koszt płatnika wg komunikatów DGL (refundacja w sierpniu 2014)	Zmiana kosztów płatnika - DGL vs obwieszczenie (procentowy przyrost)	Komentarz
DIFFUMA X EASYHALER	Formoterol um	5909990337446	115,49	109,09	109,18	0,1%	Różnica wyniku z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Forastmin	Formoterol um	5909990614400	60,01	56,81	56,88	0,1%	Różnica wyniku z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Foradil	Formoterol um	5909990792924	70,09	57,35	57,67	0,6%	Różnica wyniku z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Zafiron	Formoterol um	5909990975914	60,56	57,35	57,42	0,1%	Różnica wyniku z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Atimos	Formoterol um	5909990620777	120,15	113,75	113,83	0,1%	Różnica wyniku z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Oxodil PPH	Formoterol um	5909990849000	60,55	57,35	57,43	0,1%	Różnica wyniku z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Foramed	Formoterol um	5909991109523	59,45	56,25	56,32	0,1%	Różnica wyniku z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Zafiron	Formoterol um	5909990937981	114,48	108,08	109,25	1,1%	Różnica wyniku z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Oxodil PPH	Formoterol um	5909990996681	115,55	109,15	109,25	0,1%	Różnica wyniku z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Onbrez Breezhaler	Indacaterol um	5909990738472	116,43	81,49	82,05	0,7%	Różnica wyniku z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Onbrez Breezhaler	Indacaterol um	5909990738397	112,43	42,37	44,59	5,2%	Różnica wyniku głównie z obniżenia urzędowej ceny zbytu i limitu finansowania począwszy od listopada 2014

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Kod EAN	Cena detaliczna wg obwieszczenia	Koszt płatnika wg obwieszczenia	Koszt płatnika wg komunikatów DGL (refundacja w sierpniu 2014)	Zmiana kosztów płatnika - DGL vs obwieszczenie (procentowy przyrost)	Komentarz
SEREVEN T DYSK	Salmeterol um	5909990437825	84,44	57,35	58,21	1,5%	Różnica wynika z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Pulmoterol	Salmeterol um	5909991109424	61,03	57,35	57,43	0,1%	Różnica wynika z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Pulmoterol	Salmeterol um	5909991109431	89,3	84,5	84,60	0,1%	Różnica wynika z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
SEREVEN T	Salmeterol um	5909990623099	82,39	57,35	57,95	1,0%	Różnica wynika z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach
Pulveril	Salmeterol um	5909990867653	64,17	57,35	57,44	0,2%	Różnica wynika z refundacji zgodnie z art.46 ustawy o świadczeniach

### 3.6. Koszty leczenia zaostrzeń

W celu oszacowania kosztów leczenia zaostrzeń POChP przeszukano bazę informacji medycznych MEDLINE (przez PubMed). Wykorzystano strategię wyszukiwania doniesień naukowych łączącą słowa kluczowe dla analizowanego problemu z zawężeniem do danych zebranych w populacji polskiej.

Odnaleziono 34 abstrakty, przy czym do dalszej analizy włączono trzy publikacje (Jahnz-Różyk 2008 [27], Jahnz-Różyk 2009 [12], Jahnz-Różyk 2011 [13]). W badaniach oceniano bezpośrednie i pośrednie koszty leczenia zaostrzeń POChP w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych. Do badania Jahnz-Różyk 2008 [27] włączono pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaostrzeniami POChP, w tym 39 pacjentów hospitalizowanych w klinice chorób płuc oraz 34 pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Stopień ciężkości POChP oceniano wg kryteriów GOLD, natomiast zaostrzenia podzielono według klasyfikacji Anthonisen. Do badania opisanego w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [12] włączono 196 pacjentów, przy czym 88 było leczonych w warunkach szpitalnych, a 108 w warunkach ambulatoryjnych. Badanie to miało charakter badania wieloośrodkowego obserwacyjnego i prospektywnego, a prowadzone było od lipca do listopada 2007 roku w 5 szpitalach o różnym stopniu referencyjności i 8 poradniach pneumonologicznych na terenie całego kraju. Publikacja Jahnz-Różyk 2009 stanowiła kontynuację badania opisanego w publikacji Jahnz-Różyk 2008. W artykule

Jahnz-Różyk 2011 [13] oceniono bezpośrednie koszty leczenia POChP w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Oceny dokonano na podstawie kompilacji danych z dokumentacji chorych leczonych w 8 poradniach specjalistycznych oraz 5 szpitalach klinicznych w Polsce w latach 2007-2008. Koszty bezpośrednie liczone były metodą „z dołu do góry” na podstawie danych zebranych przez specjalistów chorób płuc w poradniach. Na podstawie danych pochodzących ze szpitali klinicznych (5 ośrodków) oszacowano średni koszt zaostrzenia leczonego w szpitalu.

Ostatecznie, w celu wyznaczenia kosztów leczenia zaostrzeń POChP, wykorzystano dane z publikacji Jahnz-Różyk 2009 [12], w której zaprezentowano koszty bezpośrednie dla pacjentów hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie oraz koszty pośrednie. Przy szacowaniu kosztów bezpośrednich dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie uwzględniono koszty dwóch wizyt specjalistycznych, koszty leków (stosowanych z powodu zaostrzenia choroby oraz z powodu wystąpienia chorób współistniejących) oraz koszty badań dodatkowych. W przypadku kosztów leczenia zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji dodatkowo oszacowano koszt doby hospitalizacji i tlenoterapii. Koszty pośrednie szacowano metodą kapitału ludzkiego z uwzględnieniem utraconych dni pracy.

Ze szczegółowej analizy danych kosztowych zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [13] wynika niespójność w procesie kalkulacji kosztów, gdyż wyszczególnione koszty leków i testów diagnostycznych oraz koszty wizyt lekarskich nie sumują się do wartości przypisanej jako koszt zaostrzenia POChP. Dodatkowo, całkowity koszt zaostrzenia nie jest równy iloczynowi liczby zaostrzeń choroby oraz kosztu jednego zaostrzenia (taki etap kalkulacji kosztów został przeprowadzony w przypadku szacowania kosztu zaostrzenia leczonego w szpitalu). Nie uzyskano od autora publikacji bardziej szczegółowych informacji, stąd też zdecydowano się na wykorzystanie danych z badania Jahnz-Różyk 2011 jedynie w analizie wrażliwości (uznano, że wiarygodność danych zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2011 jest niewystarczająca).

Koszty związane z leczeniem zaostrzeń POChP zawarte w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [12] przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
**Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z leczeniem zaostrzeń POChP (dane z publikacji Jahnz-Różyk 2009 [12])**

Kategoria kosztowa	Szpital			Ambulatorium		
	Średnia	CI-	CI+	Średnia	CI-	CI+
<b>Bezpośredni koszt całkowity</b>	<b>5 548,10 zł</b>	<b>4 543,00 zł</b>	<b>6 502,30 zł</b>	<b>524,10 zł</b>	<b>434,30 zł</b>	<b>614,00 zł</b>
Antybiotykoterapia	232,90 zł	130,40 zł	335,30 zł	37,70 zł	32,10 zł	43,40 zł
Steroidoterapia ogólnoustrojowa	68,90 zł	46,60 zł	91,20 zł	2,10 zł	1,50 zł	2,70 zł
Mukolityki ogólnoustrojowe	13,80 zł	6,40 zł	21,10 zł	12,10 zł	10,20 zł	14,10 zł
Ksantyny	21,10 zł	9,50 zł	32,60 zł	7,30 zł	6,40 zł	8,20 zł
Leki podawane w nebulizacji	59,30 zł	45,60 zł	73,10 zł	36,80 zł	24,80 zł	48,90 zł
Leki podawane w inhalatorach MDI i DPI	55,00 zł	41,10 zł	68,90 zł	117,50 zł	102,00 zł	133,00 zł



Kategoria kosztowa	Szpital			Ambulatorium		
	Średnia	CI-	CI+	Średnia	CI-	CI+
Tlenoterapia	469,00 zł	340,20 zł	599,10 zł	nie podawano	nie podawano	nie podawano
Leki zlecone z powodu schorzeń współistniejących	14,80 zł	5,80 zł	23,70 zł	21,50 zł	16,60 zł	26,30 zł
Inne koszty	4 613,30 zł*	-	-	289,10 zł**	-	-
<b>Pośredni koszt całkowity</b>	<b>127,78 zł</b>	<b>110,10 zł</b>	<b>140,30 zł</b>	<b>100,56 zł</b>	<b>88,20 zł</b>	<b>138,70 zł</b>

\* Obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji (koszt zawiera m.in. koszt hotelowe hospitalizacji – w publikacji nie zawarto szczegółowych informacji)

\*\* Obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji (koszt zawiera m.in. koszt dwóch wizyt ambulatoryjnych, koszt badań współistniejących – w publikacji nie zawarto szczegółowych informacji)

Należy zaznaczyć, iż dane prezentowane w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [12] zbierane były w 2007 roku, w związku z tym uzyskane wartości przeskalowano za pomocą stopy inflacji CPI (*Consumer Price Index* – indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych) za lata 2008-2013 [28].

Dane kosztowe związane z leczeniem zaostrzeń POChP wykorzystane w analizie zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z leczeniem zaostrzeń POChP wykorzystane w analizie (przeskalowane wskaźnikiem CPI za lata 2008-2013)

Kategoria kosztowa	Szpital			Ambulatorium		
	Średnia	CI-	CI+	Średnia	CI-	CI+
<b>Bezpośredni koszt całkowity</b>	<b>6 699,68 zł</b>	<b>5 485,96 zł</b>	<b>7 851,93 zł</b>	<b>632,88 zł</b>	<b>524,44 zł</b>	<b>741,44 zł</b>
Antybiotykoterapia	281,24 zł	157,47 zł	404,90 zł	45,53 zł	38,76 zł	52,41 zł
Steroidoterapia ogólnoustrojowa	83,20 zł	56,27 zł	110,13 zł	2,54 zł	1,81 zł	3,26 zł
Mukolityki ogólnoustrojowe	16,66 zł	7,73 zł	25,48 zł	14,61 zł	12,32 zł	17,03 zł
Ksantyny	25,48 zł	11,47 zł	39,37 zł	8,82 zł	7,73 zł	9,90 zł
Leki podawane w nebulizacji	71,61 zł	55,06 zł	88,27 zł	44,44 zł	29,95 zł	59,05 zł
Leki podawane w inhalatorach MDI i DPI	66,42 zł	49,63 zł	83,20 zł	141,89 zł	123,17 zł	160,61 zł
Tlenoterapia	566,35 zł	410,81 zł	723,45 zł	nie podawano	nie podawano	nie podawano
Leki zlecone z powodu schorzeń współistniejących	17,87 zł	7,00 zł	28,62 zł	25,96 zł	20,05 zł	31,76 zł
Inne koszty	5 570,85 zł*	-	-	349,09 zł**	-	-
<b>Pośredni koszt całkowity</b>	<b>154,30 zł</b>	<b>132,95 zł</b>	<b>169,42 zł</b>	<b>121,43 zł</b>	<b>106,51 zł</b>	<b>167,49 zł</b>

\* Obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji (koszt zawiera m.in. koszt hotelowe hospitalizacji – w publikacji nie zawarto szczegółowych informacji)

\*\* Obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji (koszt zawiera m.in. koszt dwóch wizyt ambulatoryjnych, koszt badań współistniejących – w publikacji nie zawarto szczegółowych informacji)

W celu oszacowania średniego kosztu leczenia zaostrzeń POChP w podziale na stopień zaawansowania wykorzystywany w niniejszej analizie skorzystano z danych zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [12], które zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 32).



**Tabela 32.**  
Liczba pacjentów, w podziale na stadium ciężkości POChP, leczonych w ambulatorium oraz na oddziale szpitalnym

Stadium POChP (wg GOLD)	Leczeni szpitalnie	Leczeni ambulatoryjnie
Stadium II	27	51
Stadium III	34	39
Stadium IV	25	8

Na podstawie powyższych danych możliwe było oszacowanie średniego kosztu związanego z zaostrzeniami POChP występującymi w poszczególnych stadiach ciężkości choroby ważonymi odsetkiem pacjentów leczonych w danym stadium w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Średni koszt zaostrzenia POChP w podziale na poszczególne stadia ciężkości choroby

Stadium POChP (wg GOLD)	Średnia	SD
<b>Koszty bezpośrednie</b>		
Stadium II*	2 732,93 zł	333,14 zł
Stadium III**	3 458,51 zł	364,12 zł
Stadium IV***	5 228,94 zł	490,78 zł
<b>Koszty pośrednie</b>		
Stadium II*	132,81 zł	3,60 zł
Stadium III**	136,74 zł	3,84 zł
Stadium IV***	146,33 zł	5,85 zł

\* stadium utożsamiane ze stanem FEV<sub>1</sub> 50-70% w.n.

\*\* stadium utożsamiane ze stanem FEV<sub>1</sub> 30-50% w.n.

\*\*\* stadium utożsamiane ze stanem FEV<sub>1</sub> <30% w.n.

W ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości (scenariusz 14) przeprowadzono oszacowania przy uwzględnieniu kosztów pośrednich leczenia zaostrzeń POChP. Szczegóły zawiera tabela poniżej (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
Średni koszt zaostrzenia POChP, przy uwzględnieniu kosztów pośrednich choroby, w podziale na poszczególne stadia ciężkości choroby, analiza wrażliwości (scenariusz 14)

Stadium POChP (wg GOLD)	Średnia
Stadium II*	2 865,74 zł
Stadium III**	3 595,26 zł
Stadium IV***	5 375,27 zł

\* stadium utożsamiane ze stanem FEV<sub>1</sub> 50-70% w.n.

\*\* stadium utożsamiane ze stanem FEV<sub>1</sub> 30-50% w.n.

\*\*\* stadium utożsamiane ze stanem FEV<sub>1</sub> <30% w.n.

W analizie wrażliwości (scenariusz 15) przeprowadzono oszacowania przy wykorzystaniu kosztów bezpośrednich zaostrzeń zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [12], lecz bez rozróżnienia

kosztów zaostrzeń w zależności od podziału na poszczególne stadia ciężkości POChP. Koszt zaostrzenia POChP oszacowano jako średni koszt leczenia pacjentów w szpitalu oraz w ambulatorium ważony odsetkiem chorych podejmujących poszczególne rodzaje leczenia. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 35.**  
Bezpośredni koszt leczenia zaostrzenia POChP, oszacowany na podstawie danych z publikacji Jahnz-Różyk 2009 [12], bez uwzględnienia podziału na stadia ciężkości choroby, analiza wrażliwości (scenariusz 15)

Kategoria kosztowa	Średni koszt	SD
Zaostrzenie POChP	3 356,75 zł	223,11 zł

W jednym z wariantów analizy wrażliwości (scenariusz 16) testowano również oszacowania na podstawie kosztów leczenia zaostrzeń zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [13] (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
Koszty leczenia zaostrzeń POChP zaczerpnięte z publikacji Jahnz-Różyk 2011 [13], analiza wrażliwości (scenariusz 16)

Kategoria kosztowa	Średni koszt
<b>Zaostrzenia leczone w ambulatorium</b>	
Koszt jednego zaostrzenia	252,03 zł
Koszt leków i testów diagnostycznych	320,44 zł
Koszt wizyt lekarskich	100,71 zł
Liczba zaostrzeń/rok	1,27
Całkowity koszt zaostrzenia (pacjent/rok)	421,16 zł
<b>Zaostrzenia leczone w szpitalu</b>	
Koszt jednego zaostrzenia	4 871,55 zł (4 114,60-5 712,80)
Liczba zaostrzeń	0,24
Całkowity koszt zaostrzenia (pacjent/rok)	1 183,09 zł

Na podstawie powyższych danych oraz przy uwzględnieniu odsetka pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych oraz szpitalnych zaczerpniętego z publikacji Jahnz-Różyk 2009 [12] (w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [13] nie raportowano takich danych) oszacowano średni koszt zaostrzenia POChP bez podziału na rodzaj podjętego leczenia (ambulatoryjne lub szpitalne). Z uwagi na fakt, iż dane wykorzystane w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [13] zostały zebrane w latach 2007-2008, przeskalowano je wskaźnikiem CPI za okres 2008-2013 (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
Koszt zaostrzenia POChP (przeskalowane wskaźnikiem CPI za okres 2008-2013) bez uwzględnienia rodzaju opieki medycznej na podstawie Jahnz-Różyk 2009 [12] oraz Jahnz-Różyk 2011 [13], analiza wrażliwości (scenariusz 16)

Kategoria kosztowa	Średni koszt
Zaostrzenie POChP	2 808,91 zł

### 3.7. Koszty leczenia powikłań POChP – zapalenie płuc

W analizie oszacowano koszt leczenia zapalenia płuc będącego powikłaniem POChP odrębnie dla stanu wymagającego hospitalizacji (ciężkie zapalenie płuc) oraz dla stanu niewymagającego leczenia szpitalnego (umiarkowane zapalenie płuc).

W badaniach włączonych do analizy klinicznej (Stožek-Tutro 2014 [1]), występujące zapalenia płuc w grupie UMEC/VI zaklasyfikowano w każdym z przypadków do poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE, *Serious Adverse Events*). W związku z powyższym, koszt leczenia ciężkiego zapalenia płuc wykorzystano w scenariuszu podstawowym analizy, natomiast w wariacie analizie wrażliwości uwzględniono koszt leczenia umiarkowanego zapalenia płuc (scenariusz 10, w wariacie tym równocześnie założono brak spadku użyteczności związanego z zapaleniem płuc – patrz rozdz. 3.4).

Poniżej przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów leczenia zapalenia płuc, zarówno umiarkowanego jak i ciężkiego.

#### Umiarkowane zapalenie płuc

Zgodnie z wytycznymi leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc [29], u pacjentów stosuje się amoksyycylinę lub amoksyycylinę z kwasem klawulanowym, a czas terapii wynosi 7-10 dni.

Przyjęto w analizie, iż pacjenci, u których zdiagnozowano pozaszpitalne zapalenie płuc leczeni są amoksyycyliną podawaną w dawce 1,5 g przez 8 dni, dodatkowo w trakcie terapii odbywają dwie wizyty u lekarza POZ. Koszt amoksyycyliny oszacowano na podstawie danych zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. [24] Wyznaczono średni koszt jednostki substancji czynnej zawartej w refundowanych opakowaniach preparatów zawierających wyłącznie amoksyycylinę, ważony wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań w okresie od sierpnia 2013 roku do lipca 2014 r. [25] Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.  
Koszt dziennej dawki amoksyycyliny

Substancja czynna	DDD	Koszt dawki dziennej NFZ	Koszt dawki dziennej pacjent	Czas terapii	Koszt terapii NFZ	Koszt terapii pacjent	Koszt łączny NFZ+pacjent
amoksyycylina	1,5g	1,20 zł	0,36 zł	8	9,62 zł	2,91 zł	12,54 zł

Korzystając z danych zawartych w sprawozdaniu z działalności NFZ za 2013 rok [30] oszacowano liczbę osób objętych opieką lekarza POZ przy uwzględnieniu czynników mających wpływ na wysokość otrzymywanej stawki kapitałowej, a więc odsetka pacjentów w podziale na grupy wiekowe oraz mnożnika stawki kapitałowej. Z powodu rozbieżności w zakresie grup wiekowych dla danych

zamieszczonych w sprawozdaniu NFZ oraz danych dotyczących wysokości mnożnika stawki kapitacyjnej obowiązującej w 2014 roku [31] przyjęto założenie, iż dla grupy wiekowej 7-65 lat wysokość mnożnika wynosi 1. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ, wysokość stawki kapitacyjnej przyjęto na poziomie 96 zł [31]. Średnią ważoną stawkę kapitacyjną obowiązującą w 2014 roku obliczono jako sumę iloczynów odsetka pacjentów z danej grupy wiekowej, mnożnika stawki kapitacyjnej obowiązującego w danej grupie wiekowej oraz wysokości obowiązującej w 2014 roku stawki kapitacyjnej. Obliczenia wysokości średniej ważonej stawki kapitacyjnej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
**Średnia ważona stawka kapitacyjna**

Parametr	Liczba osób objętych opieką lekarza POZ w podziale na grupy wiekowe			Podopieczni domów pomocy społecznej	Liczba ubezpieczonych, którym udzielono porady w związku z leczeniem cukrzycy i/lub choroby układu krążenia
	0-6	7-65	powyżej 65		
Ogółem	2 524 972	26 746 638	2 957 845	73 521	4 852 963
Odsetek	6,80%	71,98%	7,96%	0,20%	13,06%
Mnożnik	2	1	2	3,5	3
Stawka kapitacyjna					96 zł
<b>Średnia ważona stawka kapitacyjna</b>					<b>135,72 zł</b>

Średni koszt wizyty pacjenta u lekarza POZ obliczono ostatecznie, jako iloraz średniej ważonej stawki kapitacyjnej oraz średniej liczby wizyt przypadającej na pacjenta, będącej ilorzem sumarycznej liczby wizyt u lekarzy POZ w 2013 roku oraz liczby osób objętych opieką lekarza POZ w 2013 roku. Wyniki obliczeń zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
**Średni koszt wizyty u lekarza POZ**

Parametr	Średni koszt roczny
Sumaryczna liczba wizyt u lekarzy POZ w 2012 roku	142 533 359
Liczba osób objętych opieką lekarzy POZ	37 155 939
Średnia roczna liczba wizyt pacjenta u lekarza POZ	3,84
<b>Średni koszt wizyty</b>	<b>35,38 zł</b>

Przyjęty w analizie koszt wizyt u lekarz POZ pacjentów z rozpoznany umiarkowanym zapaleniem płuc został zaprezentowany poniżej (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
Koszt wizyt u lekarza POZ pacjenta ze zdiagnozowanym umiarkowanym zapaleniem płuc

Rodzaj świadczenia	Średnia liczba wizyt w trakcie terapii	Średni koszt wizyty	Koszt wizyt u lekarza POZ - koszt NFZ
Porada u lekarza POZ	2	35,38 zł	70,76 zł

### Ciężkie zapalenie płuc

W analizie przyjęto, iż koszt ciężkiego zapalenia płuc odpowiada wycenie grupy JGP: D47 – Zapalenie płuc z powikłaniami [32]. Założono, iż ciężkie zapalenie płuc występuje z powikłaniami, stąd też w analizie kosztów nie uwzględniono wyceny grupy JGP: D48 – Zapalenie płuc bez powikłań. Szczegóły oszacowania kosztów leczenia pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 42).

**Tabela 42.**  
Koszt terapii ciężkiego zapalenia płuc

Grupa JGP	Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
D47	5.51.01.0004047	Zapalenie płuc z powikłaniami	37	52 zł	1 924 zł

Łączne koszty leczenia zapalenia płuc w stopniu umiarkowanym oraz ciężkim wykorzystane w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 43.**  
Koszt powikłań POChP – zapalenie płuc

Wariant	Kosz NFZ	Koszt pacjent	Koszt łączny NFZ + pacjent	Uwagi
Analiza podstawowa	1 924,00 zł	-	1 924,00 zł	Ciężkie
Analiza wrażliwości (scenariusz 10)	81,66 zł	2,68 zł	84,34 zł	Umiarkowane

## 4. WALIDACJA

### 4.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono analizę kodu zastosowanego w modelu pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione. Wartości testowane w ramach walidacji wewnętrznej wraz z wynikami zestawiono tabelarycznie w aneksie (rozdz. 17.2).

### 4.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono publikacji, w których oceniano skuteczność leku zawierającego umeklidynium / wilanterol, wzięto pod uwagę publikacje zawierające ocenę skuteczności komparatorów. Szczegółowe zestawienie odnalezionych badań przedstawiono w rozdziale 17.3.1. Z dwudziestu sześciu publikacji w niniejszym rozdziale uwzględniono tylko czternaście. Pozostałe analizy nie zostały uwzględnione w ramach walidacji konwergencji z uwagi na fakt, że raportowały jedynie wielkości kosztów lub inne niż w modelu parametry oceniające efekty leczenia.

Do przeprowadzenia walidacji konwergencji wybrano modele, charakteryzujące się zgodnością populacji. Raportowanym punktem końcowym w modelu musiało być QALY. Nie porównywano wielkości kosztów, z powodu różnic w systemie finansowania świadczeń w poszczególnych krajach.

W uwzględnionych publikacjach prezentowano wyniki tylko dla dwóch komparatorów: TIO oraz FP/SAL.

W publikacji Oba 2009 [33] zaprezentowano wyniki dotyczące skuteczności między innymi terapii FP/SAL. Badaną populacją była grupa pacjentów z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim przebiegiem POChP, średni wiek wynosił 65 lat, odsetek mężczyzn był równy 76%. Dane dotyczące dyskontowania, horyzontu czasowego i otrzymanych wyników zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 44). W publikacji Oba 2009 wyestymowano parametr QALY o wartości zbliżonej do obliczonej w niniejszym modelu.



Tabela 44.  
Wartości QALY opisane w publikacji Oba 2009 [33]

Interwencja	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa (koszty / efekty zdrowotne)	QALY	
			Oba 2009	Wyniki analizy
FP/SAL	3-letni	3% / 3%	1,575	1,330

W badaniach Briggs 2010 [34] i Earnshaw 2009 [35] również oceniano skuteczność terapii FP/SAL.

Analiza Briggs 2010 oparta została na wynikach badania TORCH. W publikacji nie podano wartości stopy dyskontowej dla efektów, zatem przy porównywaniu modeli została uwzględniona domyślna wartość tego parametru (3,5%). Jako horyzont czasowy przyjęto 3 lata, jak w artykule Briggs 2010. Wartości QALY raportowane w niniejszej analizie i w porównywanej publikacji są zbliżone.

Tabela 45.  
Wartości QALY opisane w publikacji Briggs 2010 [34]

Interwencja	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa (koszty / efekty zdrowotne)	QALY	
			Briggs 2010	Wyniki analizy
FP/SAL	3-letni	bd	1,3147	1,3403

Aby porównać wyniki w modelach Earnshaw 2009 i niniejszym, przyjęto identyczną wartość wielkości dyskonta i horyzontu czasowego, jak w artykule Earnshaw 2009. Wartości QALY raportowane w niniejszej analizie i w porównywanej publikacji różnią się między sobą. Przyczynami mogą być inne wielkości użyteczności użyte w modelach (por. Tabela 50). Wartości użytych parametrów i wyniki QALY przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.  
Wartości QALY opisane w publikacji Earnshaw 2009 [35]

Interwencja	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa (koszty / efekty zdrowotne)	QALY	
			Earnshaw 2009	Wyniki analizy
FP/SAL	dożywotni	3% / 3%	7,42	4,3106

W publikacji Spencer 2005 [36] opisano model Markowa oparty o 4 stany: łagodne ( $FEV_1 \geq 50\%$ ), umiarkowane ( $FEV_1$  35-49%), ciężkie POChP ( $FEV_1 < 35\%$ ) oraz zgon. W każdym ze stanów rozpatrywano dodatkowo występowanie zaostrzeń (z podziałem na umiarkowane i ciężkie). Długość cyklu w modelu wynosiła 3 miesiące, maksymalny horyzont czasowy to 25 lat. Średni wiek pacjentów 63,5 roku, średnie  $FEV_1$  wynosi 1375,2 ml, natomiast należna wartość  $FEV_1$  to 3135,1 ml. Zarówno koszty, jak i efekty zdrowotne dyskontowano 5% stopą.



Tabela 47.  
Wartość QALY opisane w publikacji Spencer 2005 [33]

Interwencja	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa (koszty / efekty zdrowotne)	QALY		
			Spencer 2005 [36] (brak wpływu leczenia na śmiertelność)	Spencer 2005 [36] (wpływ leczenia na śmiertelność)	Wyniki analizy*
FP/SAL	25 lat	5% / 5%	4,21 CI <sub>95%</sub> [3,68; 4,72]	6,07 CI <sub>95%</sub> [3,89; 7,77]	2,70 CI <sub>95%</sub> [1,37; 4,35]

Różnice w wynikach prawdopodobnie wynikają m.in. z różnic w populacji (populacja modelu Spencer 2005 obejmuje wszystkich chorych z POChP, w tym również łagodne stadium), konstrukcji modelu, jak również wykorzystanych użyteczności stanów zdrowia (por. Tabela 50).

W analizie Sun 2011 [37] badano skuteczność leczenia terapią TIO u pacjentów z ciężkim i bardzo ciężkim przebiegiem POChP. Aby porównać wyniki w modelach Sun 2011 i niniejszym, przyjęto identyczną wartość wielkości dyskonta i horyzontu czasowego, jak w artykule Sun 2011. Wartości QALY raportowane w niniejszej analizie i w porównywanej publikacji są zbliżone. Wartości wykorzystanych parametrów i wyniki QALY przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.  
Wartości QALY opisane w publikacji Sun 2011 [37]

Interwencja	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa (koszty / efekty zdrowotne)	QALY	
			Sun 2011	Wyniki analizy
TIO	5-letni	3% / 3%	2,631	2,0198
	dożywotni		4,688	4,2882

W badaniach Gani 2010 [38], Hettle 2012 [39], Maniadakis 2006 [40], Ostenbrink 2005 [41], Price 2011 [42], Price 2013 [43], Rutten van Molken 2007 [44] również oceniano skuteczność leczenia terapią TIO. Wyniki i parametry ustawione w modelu na potrzeby porównania, przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 49). W przypadku horyzontu jednorocznego nie dyskontowano kosztów i efektów zdrowotnych. We wszystkich porównywanych analizach wartości QALY były wyższe niż w niniejszym modelu. Powodem może być fakt, że we wszystkich analizach wykorzystano zestaw użyteczności o większych wartościach (por. Tabela 50).

**Tabela 49.**  
Wartości QALY opisane w publikacjach zawierających ocenę skuteczności terapii TIO

Publikacja	Horyzont czasowy	Dyskonto (koszty – efekty zdrowotne)	QALY	
			Publikacja	Wyniki analizy
Gani 2010 [38]	1-roczyzny	-	0,744	0,5102
Hettle 2012 [39]	4-letni	3,5% / 3,5% (UK)	2,645	1,6681
		3% / 1,5% (Belgia)	2,609	1,7639
Maniadakis 2006 [40]	1-roczyzny	-	0,7	0,5102
Ostenbrik 2005 [37]	1-roczyzny	-	0,702	0,5102
Price 2011 [42]	3-letni	3% / 3%	2,12	1,329
Price 2013 [43]	3-letni	3,5% / 3,5%	2,150	1,3133
Rutten van Molken 2007 [44]	5-letni	6% / 6%	3,15	1,84

Należy dodatkowo zwrócić uwagę na fakt, że jeżeli w publikacji podano początkowy rozkład kohorty pomiędzy poszczególne stany to podział związany był wyłącznie z ciężkością POChP (wyrażoną poprzez wartość FEV<sub>1</sub>). W żadnym z badań nie był podany odsetek osób z zaostrzeniem w historii. Wobec powyższego nie modyfikowano odsetka przyjętego w niniejszej analizie. Założenie takie może jednak w pewien sposób zaburzać wyniki.

We większości ww. publikacji raportowane wyniki QALY były wyższe niż wyniki niniejszego modelu. Po analizie danych wejściowych odnotowano, że – poza pewnymi różnicami w badanych populacjach – w przeprowadzonej analizie przyjęto użyteczności stanów zdrowia zgodnie z polskim badaniem jakości życia. Stosunkowo niskie użyteczności poszczególnych stanów, jak również wysoki spadek użyteczności związany z zaostrzeniem występujące w polskiej populacji, mogą być jedną z głównych przyczyn różnic. Poniżej (Tabela 50) zestawiono wartości użyteczności raportowane w badaniach. Zauważyć należy również, że w niniejszym modelu chorzy częściej doświadczają zaostrzeń.

**Tabela 50.**  
Zestawienie wartości użyteczności stanów zdrowia

Model	Umiarkowane POChP*	Ciężkie POChP*	Bardzo ciężkie POChP*
Niniejsza analiza	0,6256	0,4456	0,3205
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 0,076		
Spencer 2005 [36]	0,81	0,72	0,67
	Mniejsze zaostrzenie: 0,72, Większe zaostrzenie: 0,519	Mniejsze zaostrzenie: 0,658, Większe zaostrzenie: 0,447	Mniejsze zaostrzenie: 0,475, Większe zaostrzenie: 0,408
Price 2013 [43]	0,80	0,77	0,74
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 0,01 (niepoważne zaostrzenie), 0,042 (poważne zaostrzenie)		
Price 2011 [42]	Na podstawie badań klinicznych: 0,80 Na podstawie literatury: 0,73	Na podstawie badań klinicznych: 0,77 Na podstawie literatury: 0,74	Na podstawie badań klinicznych: 0,74 Na podstawie literatury: 0,52

Model	Umiarkowane POChP*	Ciężkie POChP*	Bardzo ciężkie POChP*
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 0,01 (niepoważne zaostrzenie), 0,08 (poważne zaostrzenie)		
Oostenbrink 2005 [41]	0,755	0,748	0,549
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 15% (niepoważne zaostrzenie), 50% (poważne zaostrzenie)		
Rutten-van Molken 2007 [45]	0,809	0,762	0,655
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 15% (niepoważne zaostrzenie), 50% (poważne zaostrzenie)		
Sun 2011 [37]	-	0,72	0,67
	-	Łagodne/umiarkowane zaostrzenie: 0,658, Poważne zaostrzenie: 0,447	Łagodne/umiarkowane zaostrzenie: 0,475, Poważne zaostrzenie: 0,408
Gani 2010 [38]	0,787	0,750	0,647
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 15% (niepoważne zaostrzenie), 50% (poważne zaostrzenie)		
	0,787	0,750	0,647
Hettle 2012 [39]	UK Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 15% (zaostrzenie niewymagające hospitalizacji), 50% (zaostrzenie wymagające hospitalizacji)		
	0,749	0,710	0,604
	Belgia Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 15% (zaostrzenie niewymagające hospitalizacji), 50% (zaostrzenie wymagające hospitalizacji)		
Maniatakis 2006 [40]	0,76	0,75	0,55
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 15% (niepoważne zaostrzenie), 50% (poważne zaostrzenie)		
Earnshaw 2009 [46]	0,755	0,748	0,549
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 15% (niepoważne zaostrzenie), 50% (poważne zaostrzenie)		

\* W przypadku niepełnej zgodności stanów przyjęto najbardziej zbliżony stan do stanu niniejszego modelu

Porównano dodatkowo lata życia (niemodyfikowane o jakość, LY) jeżeli w publikacji podano taki wynik. Otrzymane wyniki potwierdzają hipotezę mówiącą, że za zmienność wyników odpowiadają w dużej mierze stosunkowo niskie wartości użyteczności sanów zdrowia w populacji polskiej. Porównując wyłącznie lata życia bez korygowania ich o jakość, w każdym przypadku wyniki są zbliżone.

Tabela 51.  
Wartości LY opisane w publikacjach

Publikacja	Terapia	Horyzont czasowy	QALY	
			Publikacja	Wyniki analizy
Price 2011 [42]	TIO	3-letni	2,70	2,63
Rutten-van Molken [45]	TIO	5-letni	4,19	4,09
Earnshaw 2010 [46]	FP/SAL	dożywotni	10,9	9,45

### 4.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano (w sposób niesystematyczny) bazę MEDLINE (przez PubMed) pod kątem odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Odnaleziono 3 badania, którego wyniki zestawiono z wynikami analizy. [47–49]

W publikacji Magda 2010 [47] zaprezentowano wyniki oparte na badaniu ECLIPSE (*Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*). Kryteriami włączenia było: wiek 40-75 lat, historia palenia co najmniej 10 paczko-lat, wartość FEV<sub>1</sub> po podaniu bronchodylatora <80% wartości należnej oraz FEV<sub>1</sub>/FVC po podaniu bronchodylatora <0,7. Wyniki badania były następujące: w pierwszym roku badania przypadało 0,85 zaostrzenia/osobę w umiarkowanym POChP, 1,34 w przypadku ciężkiego POChP i 2,0 w stadium bardzo ciężkim. Powyższe wyniki porównano z wynikami modelu. Ze względu na fakt, że pacjenci mogą rozpoczynać jedynie w stadium umiarkowanym lub ciężkim, porównanie wykonano wyłącznie dla tych stadiów. Wyniki badania są zbliżone do wyników niniejszej analizy.

**Tabela 52.**  
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Magda 2010 [47] w odniesieniu do liczby zaostrzeń (w horyzoncie 1 roku)

	Liczba zaostrzeń/pacjenta (roczny horyzont czasowy)	
	Umiarkowane POChP (FEV <sub>1</sub> 50-70% wartości należnej)	Ciężkie POChP (FEV <sub>1</sub> 30-50% wartości należnej)
Magda 2010 [47]	0,85	1,34
Wyniki analizy	0,95	1,38

Badanie PATHOS opisane w publikacji Larsson 2013 [48] było populacyjnym, retrospektywnym badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym poprzez przeszukanie rekordów rejestru podstawowej opieki medycznej w Szwecji. Do badania zostało włączonych 76 ośrodków, co stanowi około 8% szwedzkich ośrodków podstawowej opieki. Włączani zostali pacjenci z diagnozą lekarską świadcząca o POChP. W badaniu uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie BUD/FORM (budesonid/formoterol, 7155 chorych) lub FP/SAL (2738 pacjentów), przy czym z wynikami modelu porównano drugą grupę chorych. Średni wiek podczas diagnozy w grupie FP/SAL wynosił 67,6 roku, odsetek mężczyzn wynosił 47%. Średni okres obserwacji wynosił 3,8 roku. Odnotowano 1,09 zaostrzenia na pacjenta na rok. W niniejszym modelu przeprowadzono analizę przy uwzględnieniu początkowych parametrów jak w badaniu Larsson 2013, w horyzoncie 4 letnim (odnotowano wówczas średnio 3,7 lat życia chorych, co było najbardziej zbliżone do okresu obserwacji z badania). Wyniki modelu wskazują na 1,14 zaostrzenia przypadającego na pacjenta na rok dla leczenia FP/SAL. Wartość ta jest zbliżona do wyników badania.

**Tabela 53.**  
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Larsson 2013 [48] w odniesieniu do liczby zaostrzeń

Badanie	Liczba zaostrzeń/pacjenta/rok
Larsson 2013 [48]	1,09
Wyniki analizy	1,14

Badanie Thomas 2014 [49] było wieloośrodkowym, retrospektywnym badaniem obserwacyjnym opartym na rekordach z bazy danych brytyjskiego systemu zdrowia. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane zbierane w okresie od lipca do listopada 2010 roku i dotyczące ostatnich 3 lat (okres 2007-2010). Uwzględniano chorych ze spirometrycznie potwierdzonym POChP. Ostatecznie włączono 511 pacjentów, z czego 52% stanowili mężczyźni. 61% chorych charakteryzowało się łagodnym/umiarkowanym POChP, 28% – ciężkim POChP oraz 10% – bardzo ciężkim POChP. Średni wiek w momencie diagnozy wynosił 65,85 roku, natomiast średni okres jaki upłynął od diagnozy do momentu włączenia do badania to 7,95 roku. Przeprowadzono symulację modelu dla populacji w wieku 70,8 roku ( $65,85+7,95-3$ ) oraz rozkładzie płci jak w badaniu Thomas 2013 w 3-letnim horyzoncie czasowym. Otrzymane wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli. Nie odbiegały one znacznie od wyników prezentowanych w publikacji.

**Tabela 54.**  
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Thomas 2014 [49] w odniesieniu do liczby zaostrzeń (w horyzoncie 3 letnim)

	Liczba zaostrzeń/pacjenta/rok (3-letni horyzont czasowy)		
	Łagodne/umiarkowane POChP (FEV <sub>1</sub> ≥50% wartości należnej)	Ciężkie POChP (FEV <sub>1</sub> 30-49% wartości należnej)	Bardzo ciężkie POChP (FEV <sub>1</sub> <30% wartości należnej)
Thomas 2014 [49]	1,1	1,7	2,2
Wyniki analizy*	1,0	1,5	-

\*Dla poszczególnych terapii wyniki nieznacznie się różniły, zmiana nie przekraczała jednak 0,01

## 5. WYNIKI ANALIZY CUA DLA PORÓWNANIA UMEC/VI (55/22) Z TIO (10)

### 5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,3034 dla UMEC/VI (55/22) oraz 4,1336 dla TIO (10). Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi 0,1698 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) oraz TIO (10) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.  
Wyniki oceny klinicznej

Parametr	UMEC/VI (55/22) Średnia [CI95%]	TIO (10) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
QALY	4,3034 [2,9313; 5,6967]	4,1336 [2,7888; 5,5530]	0,1698 [-0,0148; 0,4106]

### 5.2. Wyniki analizy podstawowej

#### 5.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 60 380,88 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a TIO (10) wynosi ██████ zł i nie jest istotna statystycznie.

Terapia UMEC/VI (55/22) w porównaniu z TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) zamiast TIO (10) jest równy założonemu progowi opłacalności (119 577 zł), wynosi ██████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	UMEC/VI (55/22) Średnia [CI95%]	TIO (10) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	██████████	12 378,89 [11 638,34; 13 227,50]	██████████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	45 958,80 [40 235,01; 52 475,46]	47 975,90 [41 943,23; 55 110,43]	-2 017,10 [-3 906,25; -463,48]
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34 [21,63; 32,42]	26,10 [21,36; 32,10]	0,24 [0,01; 0,53]
Koszty całkowite (zł)	██████████	60 380,88 [53 776,08; 68 290,61]	██████████
QALY	4,3034 [2,9313; 5,6967]	4,1336 [2,7888; 5,5530]	0,1698 [-0,0148; 0,4106]
ICUR (QALY) (zł)			interwencja dominuje
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)		██████████	
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			██████████

## 5.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 62 468,96 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii TIO (10). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a TIO (10) wynosi ██████████ zł i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania UMEC/VI (55/22) zamiast TIO (10) wynosi ██████████ zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) zamiast TIO (10) jest równy założonemu progowi opłacalności (119 577 zł), wynosi ██████████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	UMEC/VI (55/22) Średnia [CI95%]	TIO (10) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	██████████	14 466,96 [13 685,90; 15 371,74]	██████████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	45 958,80 [40 235,01; 52 475,46]	47 975,90 [41 943,23; 55 110,43]	-2 017,10 [-3 906,25; -463,48]
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34 [21,63; 32,42]	26,10 [21,36; 32,10]	0,24 [0,01; 0,53]



Kategoria	UMEC/VI (55/22) Średnia [CI95%]	TIO (10) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty całkowite (zł)	██████████	62 468,96 [55 797,96; 70 340,56]	██████████
QALY	4,3034 [2,9313; 5,6967]	4,1336 [2,7888; 5,5530]	0,1698 [-0,0148; 0,4106]
ICUR (QALY) (zł)			██████████
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)		██████████	
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			██████████

## 5.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

### 5.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z TIO (10) (Tabela 58). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozdz. 17.1).

Tabela 58.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – UMEC/VI (55/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne			*Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3034	██████	4,1336	60 380,88	0,1698	██████	interwencja dominuje	██████	–
Scenariusz 1	4,3701	██████	4,2010	63 981,00	0,1690	██████	interwencja dominuje	██████	Brak zmiany
Scenariusz 2	4,9793	██████	4,7623	52 678,14	0,2169	██████	██████	██████	Zmiana
Scenariusz 3	2,9300	██████	2,8558	76 034,63	0,0741	██████	interwencja dominuje	██████	Brak zmiany
Scenariusz 4	4,4602	██████	4,2967	49 323,17	0,1634	██████	██████	██████	Zmiana
Scenariusz 5	4,1405	██████	3,9648	75 346,33	0,1757	██████	interwencja dominuje	██████	Brak zmiany
Scenariusz 6	4,3742	██████	4,2282	59 212,25	0,1460	██████	██████	██████	Zmiana
Scenariusz 7	4,3034	██████	3,9948	80 299,32	0,3086	██████	interwencja dominuje	██████	Brak zmiany
Scenariusz 8	3,9145	██████	3,7316	49 418,58	0,1830	██████	██████	██████	Zmiana
Scenariusz 9	3,5689	██████	3,4740	50 993,68	0,0949	██████	interwencja dominuje	██████	Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – UMEC/VI (55/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne				*Wnioskowanie
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 10	4,3050	████████	4,1352	60 355,91	0,1699	████████	interwencja dominuje	████████	Brak zmiany
Scenariusz 11	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 12	4,3034	████████	4,1336	62 074,34	0,1698	████████	interwencja dominuje	████████	Brak zmiany
Scenariusz 13	4,3034	████████	4,1336	58 081,61	0,1698	████████	████████	████████	Zmiana
Scenariusz 14	4,3034	████████	4,1336	62 151,93	0,1698	████████	interwencja dominuje	████████	Brak zmiany
Scenariusz 15	4,3034	████████	4,1336	55 390,39	0,1698	████████	████████	████████	Zmiana
Scenariusz 16	4,3034	████████	4,1336	48 374,95	0,1698	████████	████████	████████	Zmiana
Scenariusz 17	5,7350	████████	5,4688	96 426,83	0,2662	████████	interwencja dominuje	████████	Brak zmiany
Scenariusz 18	5,7350	████████	5,4688	60 380,88	0,2662	████████	interwencja dominuje	████████	Brak zmiany
Scenariusz 19	3,8593	████████	3,7166	60 380,88	0,1428	████████	interwencja dominuje	████████	Brak zmiany

\* Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

### 5.3.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z TIO (10) (Tabela 59). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozdz. 17.1).

Tabela 59.  
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	Całkowite – UMEC/VI (55/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne			Wnioskowanie*	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3034	██████	4,1336	62 468,96	0,1698	██████	██████	██████	–
Scenariusz 1	4,3701	██████	4,2010	66 102,64	0,1690	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 2	4,9793	██████	4,7623	55 613,75	0,2169	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 3	2,9300	██████	2,8558	76 400,33	0,0741	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 4	4,4602	██████	4,2967	51 509,91	0,1634	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 5	4,1405	██████	3,9648	77 330,12	0,1757	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 6	4,3742	██████	4,2282	61 413,44	0,1460	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 7	4,3034	██████	3,9948	82 319,53	0,3086	██████	interwencja dominuje	██████	Zmiana
Scenariusz 8	3,9145	██████	3,7316	51 425,45	0,1830	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 9	3,5689	██████	3,4740	52 762,89	0,0949	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 10	4,3050	██████	4,1352	62 444,03	0,1699	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 11	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 12	4,3034	██████	4,1336	62 468,96	0,1698	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 13	4,3034	██████	4,1336	62 468,96	0,1698	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 14	4,3034	██████	4,1336	64 240,01	0,1698	██████	██████	██████	Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – UMEC/VI (55/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne			Wnioskowanie*	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 15	4,3034	██████	4,1336	57 478,47	0,1698	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 16	4,3034	██████	4,1336	50 463,03	0,1698	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 17	5,7350	██████	5,4688	99 361,25	0,2662	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 18	5,7350	██████	5,4688	62 468,96	0,2662	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 19	3,8593	██████	3,7166	62 468,96	0,1428	██████	██████	██████	Brak zmiany

\* Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

## 5.4. Analiza PSA

### 5.4.1. Perspektywa płatnika publicznego

Analiza wykresu dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) pozwala stwierdzić, że 96,00% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem TIO (10).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 41,10% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią TIO (10). 1,40% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) daje niższe efekty zdrowotne i koszty w porównaniu z terapią TIO (10). W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 55,50% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) dominuje nad terapią TIO (10) (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 2,00% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) jest zdominowana przez terapię TIO (10) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 1.**  
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu UMEC/VI (55/22) z TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 60).

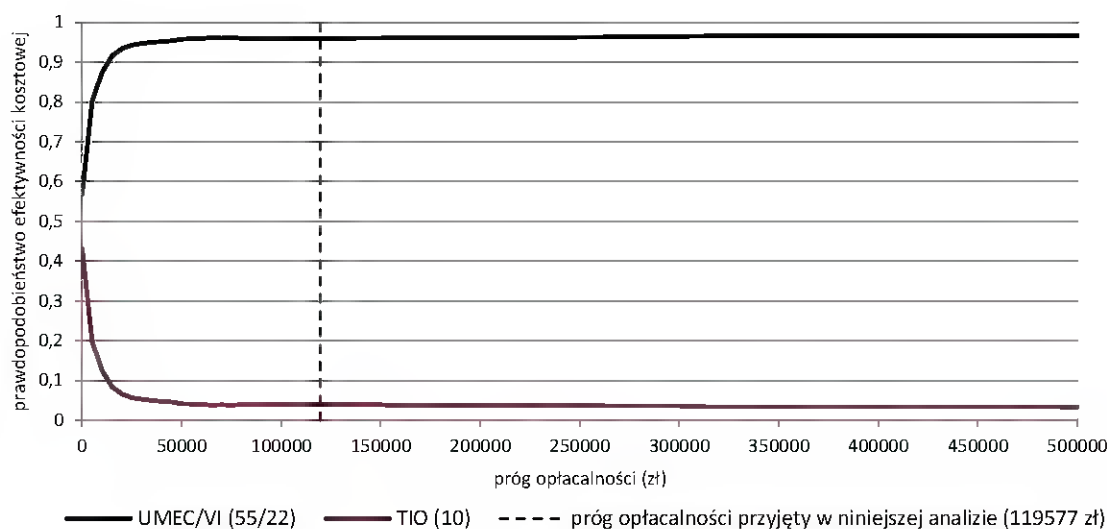
**Tabela 60.**  
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa płatnika publicznego

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	41,10%	2,00%	1,40%	55,50%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania UMEC/VI (55/22) i TIO (10).

Prawdopodobieństwo opłacalności UMEC/VI (55/22) względem TIO (10) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 56,90% do około 96,70%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności UMEC/VI (55/22) w porównaniu z TIO (10) ma miejsce dla progu opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 96,00% dla aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 2.**  
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego



#### 5.4.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Analiza wykresu dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) pozwala stwierdzić, że 91,20% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem TIO (10).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 96,60% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią TIO (10). 3,40% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny



opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) jest zdominowana przez terapię TIO (10) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 3.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu UMEC/VI (55/22) z TIO (10) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 61).

**Tabela 61.**

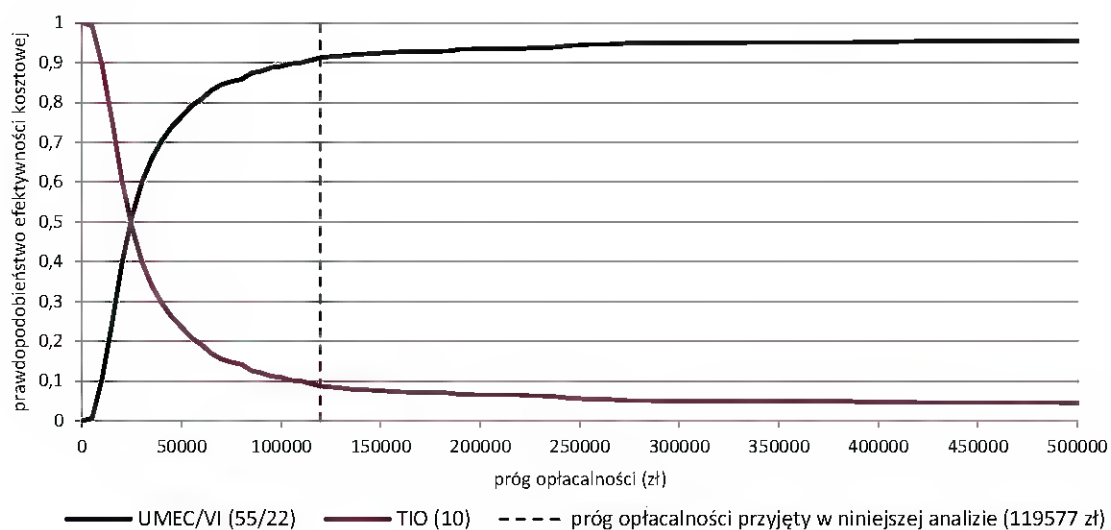
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)	96,60%	3,40%	0,00%	0,00%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania UMEC/VI (55/22) i TIO (10).

Prawdopodobieństwo opłacalności UMEC/VI (55/22) względem TIO (10) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 0,00% do około 95,50%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności UMEC/VI (55/22) w porównaniu z TIO (10) ma miejsce dla progów opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 91,20% dla aktualnego progów opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 4.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów**



## 6. WYNIKI ANALIZY CUA DLA PORÓWNIANIA UMEC/VI (55/22) Z FP/SAL (1000/100)

### 6.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,3034 dla UMEC/VI (55/22) oraz 4,1530 dla FP/SAL (1000/100). Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi 0,1504 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania UMEC/VI (55/22) oraz FP/SAL (1000/100) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.  
Wyniki oceny klinicznej

Lek	UMEC/VI (55/22) Średnia [CI95%]	FP/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
QALY	4,3034 [2,9313; 5,6967]	4,1530 [2,8061; 5,5733]	0,1504 [-0,0218; 0,3733]

### 6.2. Wyniki analizy podstawowej

#### 6.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 60 646,54 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a FP/SAL (1000/100) wynosi ██████████ zł i nie jest istotna statystycznie.

Terapia UMEC/VI (55/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) zamiast FP/SAL (1000/100) jest równy założonemu progowi opłacalności (119 577 zł), wynosi ██████████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	UMEC/VI (55/22) Średnia [CI95%]	FP/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	██████████	12 877,49 [12 177,83; 13 680,02]	██████████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	45 958,80 [40 235,01; 52 475,46]	47 742,92 [41 717,69; 54 790,38]	-1 784,12 [-3 637,06; -267,07]
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34 [21,63; 32,42]	26,13 [21,38; 32,13]	0,21 [-0,02; 0,50]
Koszty całkowite (zł)	██████████	60 646,54 [54 089,19; 68 314,13]	██████████
QALY	4,3034 [2,9313; 5,6967]	4,1530 [2,8061; 5,5733]	0,1504 [-0,0218; 0,3733]
ICUR (QALY) (zł)			interwencja dominuje
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)		██████████	
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			██████████

## 6.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 61 958,22 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a FP/SAL (1000/100) wynosi ██████████ zł i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania UMEC/VI (55/22) zamiast FP/SAL (1000/100) wynosi ██████████ zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) zamiast FP/SAL (1000/100) jest równy założonemu progowi opłacalności (119 577 zł), wynosi ██████████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	UMEC/VI (55/22) Średnia [CI95%]	FP/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	██████████	14 189,17 [13 418,24; 15 073,44]	██████████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	45 958,80 [40 235,01; 52 475,46]	47 742,92 [41 717,69; 54 790,38]	-1 784,12 [-3 637,06; -267,07]
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34 [21,63; 32,42]	26,13 [21,38; 32,13]	0,21 [-0,02; 0,50]

Kategoria	UMEC/VI (55/22) Średnia [CI95%]	FP/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty całkowite (zł)		61 958,22 [55 316,95; 69 725,03]	
QALY	4,3034 [2,9313; 5,6967]	4,1530 [2,8061; 5,5733]	0,1504 [-0,0218; 0,3733]
ICUR (QALY) (zł)			
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)			
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			

### 6.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

#### 6.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z FP/SAL (1000/100) (Tabela 65). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozdz. 17.1).

Tabela 65.  
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – UMEC/VI (55/22)		Całkowite – FP/SAL (1000/100)		Inkrementalne			Wnioskowanie*	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3034	██████	4,1530	60 646,54	0,1504	██████	interwencja dominuje	██████	–
Scenariusz 1	4,3701	██████	4,2203	64 241,92	0,1498	██████	interwencja dominuje	██████	Brak zmiany
Scenariusz 2	4,9793	██████	4,7871	53 763,33	0,1922	██████	interwencja dominuje	██████	Brak zmiany
Scenariusz 3	2,9300	██████	2,8643	74 634,79	0,0657	██████	interwencja dominuje	██████	Brak zmiany
Scenariusz 4	4,4602	██████	4,3155	49 733,58	0,1447	██████	interwencja dominuje	██████	Brak zmiany
Scenariusz 5	4,1405	██████	3,9848	75 445,54	0,1557	██████	interwencja dominuje	██████	Brak zmiany
Scenariusz 6	4,3742	██████	4,2448	59 617,85	0,1295	██████	interwencja dominuje	██████	Brak zmiany
Scenariusz 7	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 8	3,9145	██████	3,7525	49 914,81	0,1620	██████	██████	██████	Zmiana

Scenariusz	Całkowite – UMEC/VI (55/22)		Całkowite – FP/SAL (1000/100)		Inkrementalne				Wnioskowanie*
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 9	3,5689	█	3,4850	51 178,36	0,0839	█	interwencja dominuje	█	Brak zmiany
Scenariusz 10	4,3050	█	4,1546	60 621,54	0,1505	█	interwencja dominuje	█	Brak zmiany
Scenariusz 11	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 12	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 13	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 14	4,3034	█	4,1530	62 413,44	0,1504	█	interwencja dominuje	█	Brak zmiany
Scenariusz 15	4,3034	█	4,1530	55 806,92	0,1504	█	█	█	Zmiana
Scenariusz 16	4,3034	█	4,1530	48 804,88	0,1504	█	█	█	Zmiana
Scenariusz 17	5,7350	█	5,4989	96 589,67	0,2361	█	interwencja dominuje	█	Brak zmiany
Scenariusz 18	5,7350	█	5,4989	60 646,54	0,2361	█	interwencja dominuje	█	Brak zmiany
Scenariusz 19	3,8593	█	3,7330	60 646,54	0,1264	█	interwencja dominuje	█	Brak zmiany

\* Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy



### 6.3.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z FP/SAL (1000/100) (Tabela 66). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozdz. 17.1).

Tabela 66.  
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	Całkowite – UMEC/VI (55/22)		Całkowite – FP/SAL (1000/100)		Inkrementalne			Wnioskowanie*	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3034	██████	4,1530	61 958,22	0,1504	██████	██████	██████	–
Scenariusz 1	4,3701	██████	4,2203	65 576,84	0,1498	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 2	4,9793	██████	4,7871	55 122,94	0,1922	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 3	2,9300	██████	2,8643	75 849,07	0,0657	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 4	4,4602	██████	4,3155	51 050,74	0,1447	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 5	4,1405	██████	3,9848	76 751,46	0,1557	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 6	4,3742	██████	4,2448	60 936,06	0,1295	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 7	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 8	3,9145	██████	3,7525	51 065,99	0,1620	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 9	3,5689	██████	3,4850	52 291,46	0,0839	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 10	4,3050	██████	4,1546	61 933,25	0,1505	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 11	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 12	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 13	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 14	4,3034	██████	4,1530	63 725,11	0,1504	██████	██████	██████	Brak zmiany
Scenariusz 15	4,3034	██████	4,1530	57 118,60	0,1504	██████	██████	██████	Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – UMEC/VI (55/22)		Całkowite – FP/SAL (1000/100)		Inkrementalne			Wnioskowanie*	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 16	4,3034	■	4,1530	50 116,56	0,1504	■	■	■	Brak zmiany
Scenariusz 17	5,7350	■	5,4989	98 581,88	0,2361	■	■	■	Brak zmiany
Scenariusz 18	5,7350	■	5,4989	61 958,22	0,2361	■	■	■	Brak zmiany
Scenariusz 19	3,8593	■	3,7330	61 958,22	0,1264	■	■	■	Brak zmiany

\* Wnioskowanie – zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

## 6.4. Analiza PSA

### 6.4.1. Perspektywa płatnika publicznego

Analiza wykresu dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) pozwala stwierdzić, że 95,30% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL (1000/100).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 26,30% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FP/SAL (1000/100). 1,90% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) daje niższe efekty zdrowotne i koszty w porównaniu z terapią FP/SAL (1000/100). W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 69,20% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) dominuje nad terapią FP/SAL (1000/100) (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 2,60% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) jest zdominowana przez terapię FP/SAL (1000/100) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 5.**  
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu UMEC/VI (55/22) z FP/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 67).

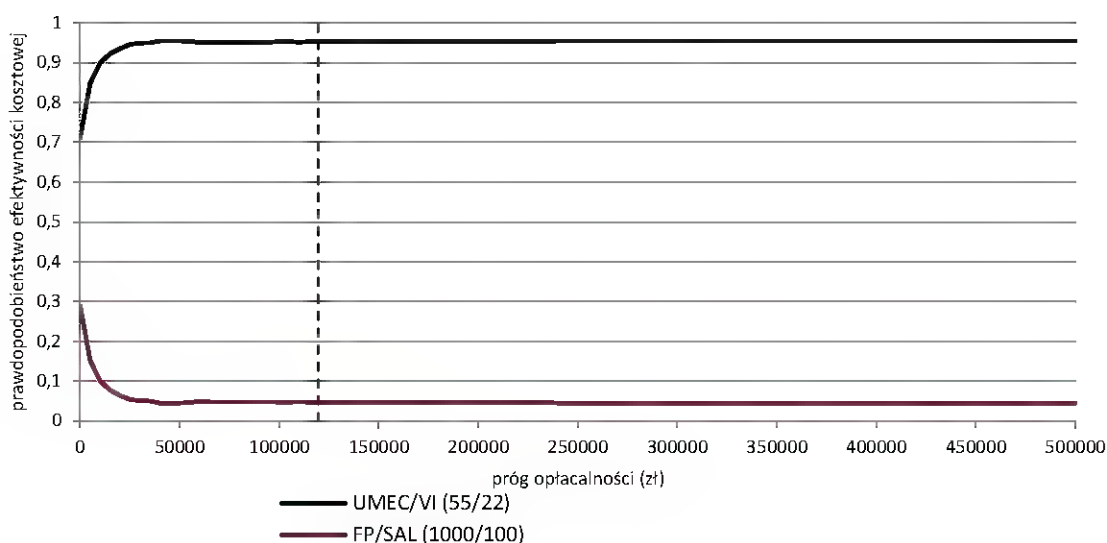
**Tabela 67.**  
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa płatnika publicznego

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)	26,30%	2,60%	1,90%	69,20%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania UMEC/VI (55/22) i FP/SAL (1000/100).

Prawdopodobieństwo opłacalności UMEC/VI (55/22) względem FP/SAL (1000/100) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 71,10% do około 95,50%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności UMEC/VI (55/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100) ma miejsce dla progu opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 95,30% dla aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 6.**  
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego



#### 6.4.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Analiza wykresu dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) pozwala stwierdzić, że 86,60% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL (1000/100).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 95,50% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty

w porównaniu z terapią FP/SAL (1000/100). 4,50% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia UMEC/VI (55/22) jest zdominowana przez terapię FP/SAL (1000/100) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 7.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu UMEC/VI (55/22) z FP/SAL (1000/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 68).

**Tabela 68.**

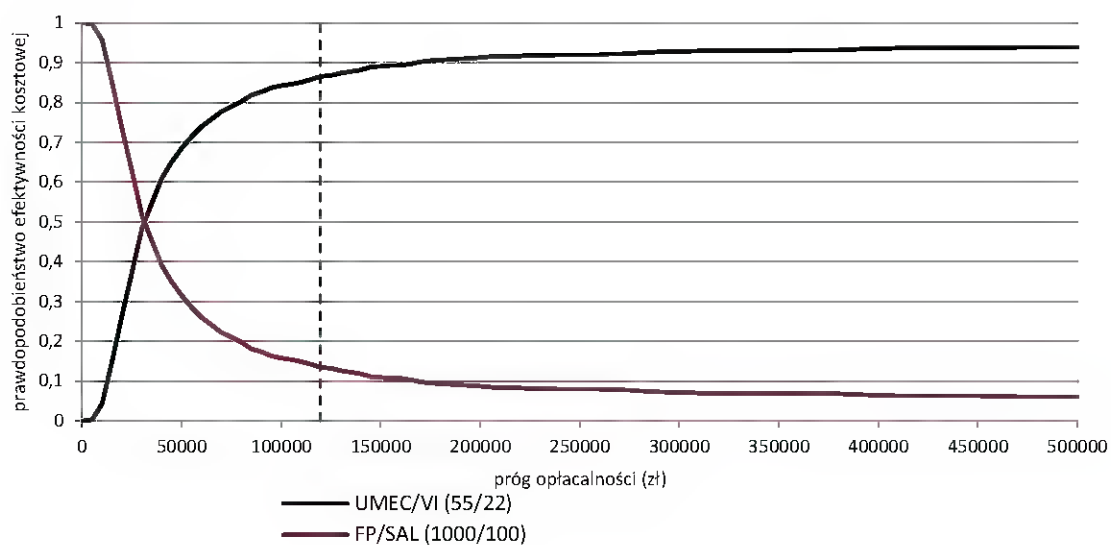
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)	95,50%	4,50%	0,00%	0,00%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania UMEC/VI (55/22) i FP/SAL (1000/100).

Prawdopodobieństwo opłacalności UMEC/VI (55/22) względem FP/SAL (1000/100) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 0,00% do około 93,90%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności UMEC/VI (55/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100) ma miejsce dla progu opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 86,60% dla aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 8.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów**



## 7. WYNIKI ANALIZY CMA DLA PORÓWNANIA UMEC/VI (55/22) Z INDA/GLY (85/43)

### 7.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,3034 dla UMEC/VI (55/22), 4,3034 dla INDA/GLY (85/43).

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 69).

Tabela 69.  
Wyniki oceny klinicznej

Lek	UMEC/VI (55/22)	INDA/GLY (85/43)
QALY – wartość średnia	4,3034	4,3034

### 7.2. Wyniki analizy podstawowej

#### 7.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta INDA/GLY (85/43) wynosi 45 985,14 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii INDA/GLY (85/43). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a INDA/GLY (85/43) wynosi ██████ zł. Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, że leczenie INDA/GLY (Ultibro Breezhaler) nie jest obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce.

W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████ zł oraz 10 686 zł w przypadku stosowania INDA/GLY (85/43). Cena zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszty stosowania terapii UMEC/VI (55/22) oraz INDA/GLY (85/43) są równe (i zarazem współczynniki kosztów-efektywności są równe) nie istnieje.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 70).

Tabela 70.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	UMEC/VI (55/22)	INDA/GLY (85/43)	Różnica
Koszty leków (zł)	██████	0,00	██████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	45 958,80	45 958,80	0,00



Kategoria	UMEC/VI (55/22)	INDA/GLY (85/43)	Różnica
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34	26,34	0,00
Koszty całkowite (zł)	█	45 985,14	█
QALY	4,3034	4,3034	0,0000
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)		█	
Cena progowa dla kosztów (zł)			Nie istnieje

## 7.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi █ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta INDA/GLY (85/43) wynosi 89 495,50 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii INDA/GLY (85/43). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a INDA/GLY (85/43) wynosi █ zł.

W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi █ zł oraz 20 796 zł w przypadku stosowania INDA/GLY (85/43). Cena zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszty stosowania terapii UMEC/VI (55/22) oraz INDA/GLY (85/43) są równe (i zarazem współczynniki kosztów-efektywności są równe), wynosi █ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 71).

Tabela 71.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	UMEC/VI (55/22)	INDA/GLY (85/43)	Różnica
Koszty leków (zł)	█	43 510,36	█
Koszty leczenia zaostreżeń (zł)	45 958,80	45 958,80	0,00
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34	26,34	0,00
Koszty całkowite (zł)	█	89 495,50	█
QALY	4,3034	4,3034	0,0000
CUR (QALY) (zł)	█	20 796	
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)		█	
Cena progowa dla kosztów (zł)			█

## 7.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

### 7.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z INDA/GLY (85/43) (Tabela 72). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozdz. 17.1).

Tabela 72.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs INDA/GLY (85/43) – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – INDA/GLY (85/43) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz podstawowy	4,3034	████████	45 985,14	████████	0,00*
Scenariusz 1	4,3701	████████	49 271,15	████████	0,00*
Scenariusz 2	4,9793	████████	38 816,14	████████	0,00*
Scenariusz 3	2,9300	████████	60 554,19	████████	0,00*
Scenariusz 4	4,4602	████████	35 432,50	████████	0,00*
Scenariusz 5	4,1405	████████	60 297,08	████████	0,00*
Scenariusz 6	4,3742	████████	45 158,34	████████	0,00*
Scenariusz 7	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 8	3,9145	████████	37 619,36	████████	0,00*
Scenariusz 9	3,5689	████████	38 560,86	████████	0,00*
Scenariusz 10	4,3050	████████	45 959,93	████████	0,00*
Scenariusz 11	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 12	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – INDA/GLY (85/43) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz 13	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 14	4,3034	████████	47 720,36	████████	0,00*
Scenariusz 15	4,3034	████████	42 303,40	████████	0,00*
Scenariusz 16	4,3034	████████	35 403,56	████████	0,00*
Scenariusz 17	5,7350	████████	74 161,87	████████	0,00*
Scenariusz 18	5,7350	████████	45 985,14	████████	0,00*
Scenariusz 19	3,8593	████████	45 985,14	████████	0,00*
Scenariusz 20	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

\*Cena progowa równa 0,00 zł w analizie z perspektywy płatnika publicznego wynika z faktu, że lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce

### 7.3.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z INDA/GLY (85/43) (Tabela 73). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozd. 17.1).

Tabela 73.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs INDA/GLY (85/43) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – INDA/GLY (85/43) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz podstawowy	4,3034	████████	89 495,50	████████	████████
Scenariusz 1	4,3701	████████	93 541,56	████████	████████
Scenariusz 2	4,9793	████████	84 077,22	████████	████████
Scenariusz 3	2,9300	████████	100 506,70	████████	████████

Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – INDA/GLY (85/43) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz 4	4,4602	■	79 110,48	■	■
Scenariusz 5	4,1405	■	103 630,16	■	■
Scenariusz 6	4,3742	■	88 835,92	■	■
Scenariusz 7	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 8	3,9145	■	76 153,89	■	■
Scenariusz 9	3,5689	■	75 184,49	■	■
Scenariusz 10	4,3050	■	89 470,34	■	■
Scenariusz 11	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 12	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 13	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 14	4,3034	■	91 230,72	■	■
Scenariusz 15	4,3034	■	85 813,76	■	■
Scenariusz 16	4,3034	■	78 913,93	■	■
Scenariusz 17	5,7350	■	140 531,61	■	■
Scenariusz 18	5,7350	■	89 495,50	■	■
Scenariusz 19	3,8593	■	89 495,50	■	■
Scenariusz 20	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

## 8. WYNIKI ANALIZY CMA DLA PORÓWNIANIA UMEC/VI (55/22) Z TIO + FORM (10/12-48)

### 8.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,3034 dla UMEC/VI (55/22) oraz TIO + FORM (10/12-48).

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 74).

Tabela 74.  
Wyniki oceny klinicznej

Lek	UMEC/VI (55/22)	TIO + FORM (10/12-48)
QALY – wartość średnia	4,3034	4,3034

### 8.2. Wyniki analizy podstawowej

#### 8.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + FORM (10/12-48) wynosi 61 061,40 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + FORM (10/12-48). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a TIO + FORM (10/12-48) wynosi ██████ zł.

W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████ zł oraz 14 189 zł w przypadku stosowania TIO + FORM (10/12-48). Cena zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszty stosowania terapii UMEC/VI (55/22) oraz TIO + FORM (10/12-48) są równe (i zarazem współczynniki kosztów-efektywności są równe), wynosi ██████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	UMEC/VI (55/22)	TIO + FORM (10/12-48)	Różnica
Koszty leków (zł)	██████	15 076,26	██████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	45 958,80	45 958,80	0,00

Kategoria	UMEC/VI (55/22)	TIO + FORM (10/12-48)	Różnica
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34	26,34	0,00
Koszty całkowite (zł)	████████	61 061,40	████████
QALY	4,3034	4,3034	0,0000
CUR (QALY) (zł)	████████	14 189	
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)		████████	
Cena progowa dla kosztów (zł)			████████

### 8.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + FORM (10/12-48) wynosi 63 553,73 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii TIO + FORM (10/12-48). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a TIO + FORM (10/12-48) wynosi ██████████ zł.

W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 14 768 zł w przypadku stosowania TIO + FORM (10/12-48). Cena zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszty stosowania terapii UMEC/VI (55/22) oraz TIO + FORM (10/12-48) są równe (i zarazem współczynniki kosztów-efektywności są równe), wynosi ██████████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 76).

Tabela 76.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	UMEC/VI (55/22)	TIO + FORM (10/12-48)	Różnica
Koszty leków (zł)	████████	17 568,59	████████
Koszty leczenia zaostreżeń (zł)	45 958,80	45 958,80	0,00
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34	26,34	0,00
Koszty całkowite (zł)	████████	63 553,73	████████
QALY	4,3034	4,3034	0,0000
CUR (QALY) (zł)	████████	14 768	
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)		████████	
Cena progowa dla kosztów (zł)			████████

### 8.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

#### 8.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z TIO + FORM (10/12-48) (Tabela 77). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozdz. 17.1).

Tabela 77.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO + FORM (10/12-48) – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + FORM (10/12-48) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz podstawowy	4,3034	████████	61 061,40	████████	████████
Scenariusz 1	4,3701	████████	64 618,39	████████	████████
Scenariusz 2	4,9793	████████	53 644,01	████████	████████
Scenariusz 3	2,9300	████████	76 135,24	████████	████████
Scenariusz 4	4,4602	████████	50 486,43	████████	████████
Scenariusz 5	4,1405	████████	75 397,48	████████	████████
Scenariusz 6	4,3742	████████	60 217,57	████████	████████
Scenariusz 7	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 8	3,9145	████████	50 796,29	████████	████████
Scenariusz 9	3,5689	████████	51 273,07	████████	████████
Scenariusz 10	4,3050	████████	61 036,20	████████	████████
Scenariusz 11	4,3034	████████	69 993,57	████████	████████
Scenariusz 12	4,3034	████████	62 953,72	████████	████████
Scenariusz 13	4,3034	████████	58 924,10	████████	████████



Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + FORM (10/12-48) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz 14	4,3034	██████	62 796,62	██████	██████
Scenariusz 15	4,3034	██████	57 379,66	██████	██████
Scenariusz 16	4,3034	██████	50 479,83	██████	██████
Scenariusz 17	5,7350	██████	97 361,91	██████	██████
Scenariusz 18	5,7350	██████	61 061,40	██████	██████
Scenariusz 19	3,8593	██████	61 061,40	██████	██████

### 8.3.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z TIO + FORM (10/12-48) (Tabela 78). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozd. 17.1).

Tabela 78.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO + FORM (10/12-48) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + FORM (10/12-48) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz podstawowy	4,3034	██████	63 553,73	██████	██████
Scenariusz 1	4,3701	██████	67 146,64	██████	██████
Scenariusz 2	4,9793	██████	57 091,64	██████	██████
Scenariusz 3	2,9300	██████	76 686,19	██████	██████
Scenariusz 4	4,4602	██████	53 068,77	██████	██████
Scenariusz 5	4,1405	██████	77 794,09	██████	██████

Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + FORM (10/12-48) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz 6	4,3742	■	62 794,45	■	■
Scenariusz 7	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 8	3,9145	■	53 178,81	■	■
Scenariusz 9	3,5689	■	53 348,73	■	■
Scenariusz 10	4,3050	■	63 528,57	■	■
Scenariusz 11	4,3034	■	73 137,33	■	■
Scenariusz 12	4,3034	■	63 553,73	■	■
Scenariusz 13	4,3034	■	63 553,73	■	■
Scenariusz 14	4,3034	■	65 288,95	■	■
Scenariusz 15	4,3034	■	59 871,99	■	■
Scenariusz 16	4,3034	■	52 972,16	■	■
Scenariusz 17	5,7350	■	100 960,61	■	■
Scenariusz 18	5,7350	■	63 553,73	■	■
Scenariusz 19	3,8593	■	63 553,73	■	■

## 9. WYNIKI ANALIZY CMA DLA PORÓWNIANIA UMEC/VI (55/22) Z TIO + INDA (10/120 LUB 240)

### 9.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,3034 dla UMEC/VI (55/22) oraz TIO + INDA (10/120 lub 240).

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 79).

Tabela 79.  
Wyniki oceny klinicznej

Lek	UMEC/VI (55/22)	TIO + INDA (10/120 lub 240)
QALY – wartość średnia	4,3034	4,3034

### 9.2. Wyniki analizy podstawowej

#### 9.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + INDA (10/120 lub 240) wynosi 62 674,12 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + INDA (10/120 lub 240). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a TIO + INDA (10/120 lub 240) wynosi ██████ zł.

W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████ zł oraz 14 564 zł w przypadku stosowania TIO + INDA (10/120 lub 240). Cena zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszty stosowania terapii UMEC/VI (55/22) oraz TIO + INDA (10/120 lub 240) są równe (i zarazem współczynniki kosztów-efektywności są równe), wynosi ██████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 80).

Tabela 80.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	UMEC/VI (55/22)	TIO + INDA (10/120 lub 240)	Różnica
Koszty leków (zł)	██████	16 688,99	██████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	45 958,80	45 958,80	0,00

Kategoria	UMEC/VI (55/22)	TIO + INDA (10/120 lub 240)	Różnica
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34	26,34	0,00
Koszty całkowite (zł)	████████	62 674,12	████████
QALY	4,3034	4,3034	0,0000
CUR (QALY) (zł)	████████	14 564	
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)		████████	
Cena progowa dla kosztów (zł)			████████

### 9.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + INDA (10/120 lub 240) wynosi 72 205,41 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + INDA (10/120 lub 240). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a TIO + INDA (10/120 lub 240) wynosi ██████████ zł.

W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 16 779 zł w przypadku stosowania TIO + INDA (10/120 lub 240). Cena zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszty stosowania terapii UMEC/VI (55/22) oraz TIO + INDA (10/120 lub 240) są równe (i zarazem współczynniki kosztów-efektywności są równe), wynosi ██████████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 81).

Tabela 81.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	UMEC/VI (55/22)	TIO + INDA (10/120 lub 240)	Różnica
Koszty leków (zł)	████████	26 220,27	████████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	45 958,80	45 958,80	0,00
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34	26,34	0,00
Koszty całkowite (zł)	████████	72 205,41	████████
QALY	4,3034	4,3034	0,0000
CUR (QALY) (zł)	████████	16 779	
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)		████████	
Cena progowa dla kosztów (zł)			████████

## 9.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

### 9.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z TIO + INDA (10/120 lub 240) (Tabela 82). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozdz. 17.1).

Tabela 82.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO + INDA (10/120 lub 240) – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + INDA (10/120 lub 240) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz podstawowy	4,3034	██████	62 674,12	██████	██████
Scenariusz 1	4,3701	██████	66 259,29	██████	██████
Scenariusz 2	4,9793	██████	55 321,63	██████	██████
Scenariusz 3	2,9300	██████	77 616,09	██████	██████
Scenariusz 4	4,4602	██████	52 105,36	██████	██████
Scenariusz 5	4,1405	██████	77 003,63	██████	██████
Scenariusz 6	4,3742	██████	61 836,49	██████	██████
Scenariusz 7	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 8	3,9145	██████	52 224,58	██████	██████
Scenariusz 9	3,5689	██████	52 630,53	██████	██████
Scenariusz 10	4,3050	██████	62 648,92	██████	██████
Scenariusz 11	4,3034	██████	66 740,49	██████	██████
Scenariusz 12	4,3034	██████	64 566,44	██████	██████

Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + INDA (10/120 lub 240) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz 13	4,3034	██████	60 536,82	██████	██████
Scenariusz 14	4,3034	██████	64 409,34	██████	██████
Scenariusz 15	4,3034	██████	58 992,38	██████	██████
Scenariusz 16	4,3034	██████	52 092,55	██████	██████
Scenariusz 17	5,7350	██████	99 821,92	██████	██████
Scenariusz 18	5,7350	██████	62 674,12	██████	██████
Scenariusz 19	3,8593	██████	62 674,12	██████	██████

### 9.3.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z TIO + INDA (10/120 lub 240) (Tabela 83). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozdz. 17.1).

Tabela 83.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO + INDA (10/120 lub 240) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + INDA (10/120 lub 240) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz podstawowy	4,3034	██████	72 205,41	██████	██████
Scenariusz 1	4,3701	██████	75 949,45	██████	██████
Scenariusz 2	4,9793	██████	66 091,44	██████	██████
Scenariusz 3	2,9300	██████	84 630,42	██████	██████
Scenariusz 4	4,4602	██████	61 753,78	██████	██████

Scenariusz	QALY	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + INDA (10/120 lub 240) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz 5	4,1405	■	86 410,52	■	■
Scenariusz 6	4,3742	■	71 479,38	■	■
Scenariusz 7	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 8	3,9145	■	60 841,09	■	■
Scenariusz 9	3,5689	■	60 631,04	■	■
Scenariusz 10	4,3050	■	72 180,25	■	■
Scenariusz 11	4,3034	■	73 396,44	■	■
Scenariusz 12	4,3034	■	72 205,41	■	■
Scenariusz 13	4,3034	■	72 205,41	■	■
Scenariusz 14	4,3034	■	73 940,63	■	■
Scenariusz 15	4,3034	■	68 523,67	■	■
Scenariusz 16	4,3034	■	61 623,84	■	■
Scenariusz 17	5,7350	■	114 157,69	■	■
Scenariusz 18	5,7350	■	72 205,41	■	■
Scenariusz 19	3,8593	■	72 205,41	■	■



## 10. WYNIKI ANALIZY DLA TERAPII UMEC/VI (55/22) VS TIO + SAL (10/100)

### 10.1. Wyniki analizy podstawowej

#### 10.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + SAL (10/100) wynosi 64 207,40 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + SAL (10/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a TIO + SAL (10/100) wynosi ██████ zł.

W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████ zł oraz 14 920 zł w przypadku stosowania TIO + SAL (10/100). Cena zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszty stosowania terapii UMEC/VI (55/22) oraz TIO + SAL (10/100) są równe, wynosi ██████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 84).

Tabela 84.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	UMEC/VI (55/22)	TIO + SAL (10/100)	Różnica
Koszty leków (zł)	██████	18 222,26	██████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	45 958,80	45 958,80	0,00
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34	26,34	0,00
Koszty całkowite (zł)	██████	64 207,40	██████
QALY	4,3034	4,3034*	
CUR (QALY) (zł)	██████	14 922	
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)		██████	
Cena progowa dla kosztów (zł)			██████

\* Ze względu na brak możliwości porównania obu terapii (brak dowodów naukowych) na potrzeby analizy przyjęto QALY identyczne jak dla terapii UMEC/VI

### 10.1.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + SAL (10/100) wynosi 67 485,06 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + SAL (10/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między UMEC/VI (55/22) a TIO + SAL (10/100) wynosi ██████ zł.

W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████ zł oraz 15 682 zł w przypadku stosowania TIO + SAL (10/100). Cena zbytu netto dla opakowania UMEC/VI (55/22), przy której koszty stosowania terapii UMEC/VI (55/22) oraz TIO + SAL (10/100) są równe, wynosi ██████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 85).

**Tabela 85.**  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	UMEC/VI (55/22) Średnia [CI95%]	TIO + SAL (10/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	██████	21 499,92	██████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	45 958,80	45 958,80	0,00
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	26,34	26,34	0,00
Koszty całkowite (zł)	██████	67 485,06	██████
QALY	4,3034	4,3034*	
CUR (QALY) (zł)	██████	15 682	
Cena zbytu netto UMEC/VI (55/22) (zł)		██████	
Cena progowa dla kosztów (zł)			██████

\* Ze względu na brak możliwości porównania obu terapii (brak dowodów naukowych) na potrzeby analizy przyjęto QALY identyczne jak dla terapii UMEC/VI

## 10.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

### 10.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z TIO + SAL (10/100) (Tabela 86). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozdz. 17.1).

Tabela 86.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO + SAL (10/100) – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	QALY*	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + SAL (10/100) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz podstawowy	4,3034	██████	64 207,40	██████	██████
Scenariusz 1	4,3701	██████	67 819,35	██████	██████
Scenariusz 2	4,9793	██████	56 916,60	██████	██████
Scenariusz 3	2,9300	██████	79 023,99	██████	██████
Scenariusz 4	4,4602	██████	53 644,55	██████	██████
Scenariusz 5	4,1405	██████	78 530,66	██████	██████
Scenariusz 6	4,3742	██████	63 375,65	██████	██████
Scenariusz 7	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 8	3,9145	██████	53 582,51	██████	██████
Scenariusz 9	3,5689	██████	53 921,13	██████	██████
Scenariusz 10	4,3050	██████	64 182,20	██████	██████
Scenariusz 11	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 12	4,3034	██████	66 099,72	██████	██████

Scenariusz	QALY*	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + SAL (10/100) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz 13	4,3034	██████	62 070,10	██████	██████
Scenariusz 14	4,3034	██████	65 942,62	██████	██████
Scenariusz 15	4,3034	██████	60 525,66	██████	██████
Scenariusz 16	4,3034	██████	53 625,83	██████	██████
Scenariusz 17	5,7350	██████	102 160,74	██████	██████
Scenariusz 18	5,7350	██████	64 207,40	██████	██████
Scenariusz 19	3,8593	██████	64 207,40	██████	██████

\* Ze względu na brak możliwości porównania obu terapii (brak dowodów naukowych) na potrzeby analizy przyjęto QALY dla terapii TIO+SAL identyczne jak dla leczenia UMEC/VI

### 10.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) z TIO + SAL (10/100) (Tabela 87). Opis poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w aneksie (rozdz. 17.1).

Tabela 87.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO + SAL (10/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	QALY*	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + SAL (10/100) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz podstawowy	4,3034	██████	67 485,06	██████	██████
Scenariusz 1	4,3701	██████	71 146,63	██████	██████
Scenariusz 2	4,9793	██████	61 181,15	██████	██████
Scenariusz 3	2,9300	██████	80 296,05	██████	██████
Scenariusz 4	4,4602	██████	57 015,24	██████	██████

Scenariusz	QALY*	Koszty całkowite – UMEC/VI (55/22) [PLN]	Koszty całkowite – TIO + SAL (10/100) [PLN]	Koszty inkrementalne [PLN]	Cena progowa dla kosztów
Scenariusz 5	4,1405	██████	81 709,39	██████	██████
Scenariusz 6	4,3742	██████	66 740,88	██████	██████
Scenariusz 7	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 8	3,9145	██████	56 660,55	██████	██████
Scenariusz 9	3,5689	██████	56 657,81	██████	██████
Scenariusz 10	4,3050	██████	67 459,89	██████	██████
Scenariusz 11	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Scenariusz 12	4,3034	██████	67 485,06	██████	██████
Scenariusz 13	4,3034	██████	67 485,06	██████	██████
Scenariusz 14	4,3034	██████	69 220,27	██████	██████
Scenariusz 15	4,3034	██████	63 803,31	██████	██████
Scenariusz 16	4,3034	██████	56 903,48	██████	██████
Scenariusz 17	5,7350	██████	106 957,36	██████	██████
Scenariusz 18	5,7350	██████	67 485,06	██████	██████
Scenariusz 19	3,8593	██████	67 485,06	██████	██████

\* Ze względu na brak możliwości porównania obu terapii (brak dowodów naukowych) na potrzeby analizy przyjęto QALY dla terapii TIO+SAL identyczne jak dla leczenia UMEC/VI

## 11. PODSUMOWANIE

### Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia uzyskana długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,3034 dla UMEC/VI (55/22), 4,1336 dla TIO (10) oraz 4,1530 dla FP/SAL (1000/100). W przypadku pozostałych komparatorów nie wykazano różnic w zakresie efektów zdrowotnych wobec czego średnia uzyskana długość życia skorygowana jego jakością osiąga wartość równą wartości dla terapii UMEC/VI (55/22). Niemożliwe okazało się porównanie UMEC/VI (55/22) vs TIO + SAL (10/100) w zakresie ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych.

Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a TIO (10) wynosi 0,1698, natomiast między analizowaną interwencją a FP/SAL (1000/100) wynosi 0,1504 (wykazane różnice nie są istotne statystycznie).

### Podsumowanie oceny ekonomicznej

#### Porównanie UMEC/VI (55/22) vs TIO (10)

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 60 380,88 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10) o ██████████ zł (różnica nie jest istotna statystycznie). Terapia UMEC/VI (55/22) w porównaniu z TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach).

Zgodnie z wynikami analizy PSA, terapia z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) jest z prawdopodobieństwem 96,00% bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem TIO (10). Z prawdopodobieństwem 55,50% terapia UMEC/VI (55/22) jest terapią dominującą nad leczeniem TIO (10), czyli daje wyższe efekty i niższe koszty.

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 62 468,96 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii TIO (10) o ██████████ zł (różnica jest istotna statystycznie). Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania UMEC/VI (55/22) zamiast TIO (10) wynosi ██████████ zł i jest niższy od przyjętego progno opłacalności.

Zgodnie z wynikami analizy PSA, terapia z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) jest z prawdopodobieństwem 91,20% bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem TIO (10).

### **Porównanie UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/10)**

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 60 646,54 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100) o ██████████ zł (różnica nie jest istotna statystycznie). Terapia UMEC/VI (55/22) w porównaniu z FP/SAL (1000/100) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach).

Zgodnie z wynikami analizy PSA, terapia z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) jest z prawdopodobieństwem 95,30% bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL (1000/100). Z prawdopodobieństwem 69,20% terapia UMEC/VI (55/22) jest terapią dominującą nad leczeniem FP/SAL (1000/100) czyli daje wyższe efekty i niższe koszty.

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 61 958,22 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100) o ██████████ zł (różnica jest istotna statystycznie). Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania UMEC/VI (55/22) zamiast FP/SAL (1000/100) wynosi ██████████ zł i jest niższy od przyjętego progno opłacalności.

Zgodnie z wynikami analizy PSA, terapia z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) jest z prawdopodobieństwem 86,60% bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL (1000/100).

### **Porównanie UMEC/VI (55/22) vs INDA/GLY (85/43)**

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta INDA/GLY (85/43) wynosi 45 985,14 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii INDA/GLY (85/43) o ██████████. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 10 686 zł w przypadku stosowania INDA/GLY (85/43).

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta INDA/GLY (85/43) wynosi 89 495,50 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii INDA/GLY (85/43) o ██████████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 20 796 zł w przypadku stosowania INDA/GLY (85/43).



### **Porównanie UMEC/VI (55/22) vs TIO + FORM (10/12-48)**

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + FORM (10/12-48) wynosi 61 061,40 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + FORM (10/12-48) o ██████████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 14 189 zł w przypadku stosowania TIO + FORM (10/12-48).

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + FORM (10/12-48) wynosi 63 553,73 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc droższa od terapii TIO + FORM (10/12-48) o ██████████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 14 768 zł w przypadku stosowania TIO + FORM (10/12-48).

### **Porównanie UMEC/VI (55/22) vs TIO + INDA (10/120 lub 240)**

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + INDA (10/120 lub 240) wynosi 62 674,12 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + INDA (10/120 lub 240) o ██████████ zł i jest istotna statystycznie. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 14 564 zł w przypadku stosowania TIO + INDA (10/120 lub 240).

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + INDA (10/120 lub 240) wynosi 72 205,41 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + INDA (10/120 lub 240) o ██████████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 16 779 zł w przypadku stosowania TIO + INDA (10/120 lub 240).

**Porównanie UMEC/VI (55/22) vs TIO +SAL (10/100)**

Z perspektywy płatnika publicznego, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + SAL (10/100) wynosi 64 207,40 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + SAL (10/100) o ██████████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 14 920 zł w przypadku stosowania TIO + SAL (10/100).

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, w przyjętym horyzoncie czasowym, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem UMEC/VI (55/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TIO + SAL (10/100) wynosi 67 485,06 zł. Terapia UMEC/VI (55/22) jest więc tańsza od terapii TIO + SAL (10/100) o ██████████ zł. W przypadku stosowania UMEC/VI (55/22) średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ zł oraz 15 682 zł w przypadku stosowania TIO + SAL (10/100).

## 12. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów – użyteczności wnioskuje się o opłacalności zastępowania zarówno FP/SAL (1000/100) oraz TIO (10) terapią UMEC/VI (55/22) w analizowanej populacji chorych na POChP. Patrząc z perspektywy płatnika publicznego terapia UMEC/VI dominuje nad komparatorami (może więc przynieść oszczędności dla płatnika), natomiast z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów terapia UMEC/VI (55/22) jest leczeniem kosztowo–efektywnym.

Na podstawie przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów oraz zestawienia kosztów (w przypadku braku możliwości porównania terapii – porównanie UMEC/VI vs TIO + SAL), wnioskować można, że z perspektywy płatnika publicznego leczenie UMEC/VI jest tańsze od analizowanych komparatorów (za wyjątkiem terapii INDA/GLY), więc stosowanie go przynosi płatnikowi oszczędności. Należy pamiętać, że leczenie INDA/GLY (Ultibro Breezhaler) nie jest finansowane ze środków publicznych w Polsce. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, terapia UMEC/VI jest terapią przynoszącą oszczędności w porównaniu do analizowanych komparatorów (IND/GLY, TIO + INDA, TIO + SAL). Wyjątek stanowi jedynie leczenie TIO + FORM. W tym jednak przypadku należy pamiętać, że uwzględnione dawkowanie nie było jednoznaczne, a wyniki analizy wrażliwości wskazują, że przy stosowaniu wyższej dawki komparatora, leczenie UMEC/VI jest tańsze niż zastosowanie TIO + FORM.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy w większości przypadków nie zmieniają wnioskowania dotyczącego opłacalności terapii UMEC/VI w porównaniu do analizowanych komparatorów.

## 13. OGRANICZENIA

- Populację docelową analizy stanowią pacjenci z POChP kategorii B, C, D wg klasyfikacji GOLD. Ze względu na niewielką dostępność dowodów naukowych dla tak zdefiniowanych kategorii (brak szczegółowych charakterystyk pacjentów), uwzględnienie w modelu dokładnie takiej populacji nie było możliwe.
- Prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów związanych z zaawansowaniem choroby wyznaczono w oparciu o oszacowaną medianę czasu przebywania w danym stanie, która z kolei uzależniona była od parametrów takich jak wartość początkowa FEV<sub>1</sub>, średni roczny spadek wartości FEV<sub>1</sub> u chorych w danym stanie oraz średni roczny spadek wartości należnej. Kompilacja wielu wartości powoduje, że parametr ten obciążony jest niepewnością.
- Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia zaostrzeń ustalono (po przeskalowaniu o współczynniki CPI w kolejnych latach) na poziomie kosztów oszacowanych w badaniu Jahnz-Różyk 2009 [12] przeprowadzonym w roku 2007, które dotyczyło kosztów z perspektywy świadczeniodawcy i pacjenta. Koszty leczenia zaostrzeń POChP w obecnym systemie rozliczania (grupy JGP), mogą różnić się od kosztów ponoszonych przez świadczeniodawcę w roku 2007. Jednak, w założeniu, wycena grup w katalogu JGP jest przybliżeniem rzeczywistych kosztów ponoszonych przez świadczeniodawcę. Wobec powyższego przyjęto, że oszacowanie kosztów leków i procedur w danej jednostce chorobowej w przybliżeniu będzie odpowiadać wycenie odpowiednich grup.
- Koszty leczenia zapalenia płuc przyjęto jako koszty związane z hospitalizacją (ciężkie zapalenia płuc). W badaniach klinicznych włączonych do analizy wszystkie przypadki zapalenia płuc kwalifikowane były jako ciężkie.
- W analizie nie uwzględniono kosztów monitorowania leczenia POChP. Ze względu na fakt, że nie są to koszty różniące dla żadnego z porównań, założenie to nie wpływa w żaden sposób na wyniki analizy.
- Nie odnaleziono polskich badań epidemiologicznych przeprowadzonych w populacji ocenianej w niniejszej analizie. Odpowiednie wartości cech charakterystyki wejściowej populacji zostały ustalone więc za polskim badaniem epidemiologicznym oceniającym jakość życia pacjentów z POChP (Boros 2012 [18]). Jednakże do badania Boros 2012 włączano pacjentów ze zdiagnozowanym POChP bez względu na stopień zaawansowania, wobec czego nie odpowiada w pełni populacji analizy. Alternatywnie, w jednym z wariantów analizy wrażliwości przyjęto charakterystyki wejściowe na podstawie charakterystyk pacjentów włączanych do badań RCT uwzględnianych w przeglądzie systematycznym Stożek-Tutro 2014 [1].
- Wartości standaryzowanych współczynników śmiertelności związanej z POChP uzyskano z badań zagranicznych, gdyż nie odnaleziono badań prowadzonych na populacji polskiej w tym zakresie. Ze względu na różnorodność systemów zdrowotnych wpływającą na metody diagnostyczne oraz

dostęp do świadczeń zdrowotnych, istnieje możliwość, że szacowane na podstawie danych zagranicznych prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń mogą odbiegać od rzeczywistej wartości dla populacji polskiej.

- Nie odnaleziono badań świadczących o spadku jakości życia związanym z zapaleniem płuc. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że spadek ten jest porównywalny ze spadkiem jakości życia w przypadku wystąpienia zaostrzenia.

## 14. DYSKUSJA

Istotnymi – z klinicznego punktu widzenia – efektami działania leków jest m.in. ich wpływ na funkcję płuc oraz częstość występowania zaostrzeń. W porównaniu bezpośrednim przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę UMEC/VI (55/22) nad TIO (10) oraz FP/SAL (1000/100) w odniesieniu do funkcji płuc. Nie udowodniono różnicy w częstości występowania zaostrzeń pomiędzy analizowanymi technologiami, niemniej analizując badanie o największej liczebności porównując ocenianą interwencję z TIO (10) wnioskować możemy o korzystnym wpływie leczenia UMEC/VI również w odniesieniu do tego parametru. Dla powyższych porównań przeprowadzono analizę kosztów–użyteczności. W przypadku pozostałych komparatorów nie wykazano istnienia istotnych statystycznie różnic w efektach działania leków istotnych z punktu widzenia niniejszej analizy, przy czym stwierdzono brak możliwości porównania UMEC/VI oraz TIO + SAL w tym zakresie. Dla technologii dla których wykonano porównanie pośrednie i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w parametrach ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej wykonano analizę minimalizacji kosztów. W przypadku porównania UMEC/VI (55/22) vs TIO + SAL (1000/100) zestawiono koszty leczenia chorych.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią chorzy na POChP w kategoriach B, C i D według wartości poszczególnych parametrów spirometrycznych klasyfikacji GOLD z 2011 roku. Ze względu jednak na konstrukcję wspomnianych kategorii (patrz. rozdz. 1.2.3.2, Tabela 2) uwzględnienie tak zdefiniowanej populacji w modelu nie było możliwe (brak szczegółowych charakterystyk). W związku z faktem, że konstrukcja modelu opiera się na postępie choroby mierzonym poziomem FEV<sub>1</sub> w odniesieniu do wartości należnej – bazując na populacjach badań klinicznych na których oparto analizę skuteczności i bezpieczeństwa leku – uwzględniono pacjentów z FEV<sub>1</sub> ≤ 70% wartości należnej. Ograniczenie to wydaje się nie mieć większego wpływu na wyniki analizy. Uwzględniono bowiem wszystkich pacjentów z grupy C i D (obturacyja płuc <50% w.n.), natomiast istnieje pewne prawdopodobieństwo, że część z uwzględnionych pacjentów z FEV<sub>1</sub> 50-70% w.n. nie odpowiada chorym grupy B (FEV<sub>1</sub> ≥ 50% w.n., MRC ≥ 2 / CAT ≥ 10). Wobec powyższego, część chorych kategorii B mogła nie zostać uwzględniona, natomiast część chorych kategorii A mogła potencjalnie zostać błędnie włączona do analizy. Analizując wyniki prezentowane w publikacji Rubinsztajn 2013 [50] zwraca uwagę fakt, że średni FEV<sub>1</sub> u pacjentów zakwalifikowanych do kategorii B wynosi 69,7% w.n., natomiast dla kategorii A wartość ta wynosi 74% w.n. Wydaje się więc, że przypadków, w których błędnie uwzględniono/nie uwzględniono pacjentów jest niewiele i ograniczenie to ma tylko niewielki wpływ na wyniki analizy.

Ze względu na charakter choroby, w modelu wyodrębniono stany zależne od poziomu FEV<sub>1</sub> względem wartości należnej (określonej w zależności od wieku i wzrostu osoby). W czasie trwania choroby, oraz postępującym wiekiem osoby chorej, zmianie ulega zarówno wartość FEV<sub>1</sub> pacjenta jak i wartość należna. Ponadto zaawansowanie choroby może postępować w zmiennym tempie, w zależności m.in.

od występujących zaostrzeń. Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnego stanu związanego z zaawansowaniem choroby oszacowano wyznaczając teoretyczną wartość mediany czasu pozostawania w danym stanie, przy założeniu ustalonych wartości takich jak: początkowa wartość FEV<sub>1</sub>, roczny spadek zarówno wartości FEV<sub>1</sub> charakteryzującej chorego jak i wartości należnej tego parametru odpowiadającej populacji. W oparciu o wyznaczoną medianę czasu i założeniu wykładniczego rozkładu prawdopodobieństwa przechodzenia pacjentów do kolejnych stanów obliczono prawdopodobieństwo przejścia przypadające na cykl. Wieloetapowe obliczenia oraz konieczność poczynienia znacznej liczby założeń skutkuje wzrostem niepewności oszacowań. Niemniej, brak jest badań pozwalających bezpośrednio określić prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy tak skonstruowanymi stanami modelu, wydaje się więc, że przyjęta metoda stanowi najlepsze dostępne oszacowanie.

Włączenie do analizy rzeczywistych kosztów leczenia zaostrzeń POChP z badania Jahnz-Różyk 2009 (koszty świadczeniodawcy i pacjenta, w przypadku współpłacenia za leki), przeskalowanych dodatkowo o współczynnik inflacji (CPI), wydaje się być najbardziej wiarygodnym sposobem, możliwym do zastosowania w analizie. Bez przeprowadzenia aktualnego badania kosztowego nie można w bardziej wiarygodny sposób ocenić w jaki sposób są aktualnie rozliczane procedury związane z leczeniem zaostrzeń POChP. Potencjalne grupy JGP, za pomocą których można dokonać rozliczenia, obejmują co najmniej kilka pozycji – zarówno z zakresu zaburzeń układu oddechowego, jak i w obrębie układu krążenia. Dodatkowo, w ramach rozliczenia należałoby oddzielnie wycenić takie kategorie jak hospitalizacja na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii czy specjalistyczne badania. Oznacza to, że samo zakwalifikowanie pacjentów do wybranej grupy z katalogu JGP nie pozwala na rzetelne oszacowanie ogółu kosztów związanych z leczeniem ciężkich zaostrzeń. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że wprowadzenie w 2008 roku systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (katalog JGP) miało na celu rozliczanie świadczeniodawców i płatnika publicznego (NFZ) na poziomie możliwie najbliższym rzeczywistemu kosztowi poniesionemu na leczenie chorych. Można więc oczekiwać, że przybliżenie kosztów poniesionych przez płatnika rzeczywistymi kosztami leczenia zaostrzeń nie będzie skutkowało dużym przeszacowaniem czy niedoszacowaniem wyznaczanych wielkości.

Istotnym czynnikiem leczenia jest jego wpływ na występowanie zapalenia płuc. Analizując koszty tego powikłania, dokonano podziału na umiarkowane zapalenie płuc leczone w warunkach ambulatoryjnych, oraz ciężkie zapalenie płuc – wymagające hospitalizacji. Biorąc pod uwagę częstość występowania poszczególnych stopni w badaniach klinicznych zauważono, że większość z raportowanych przypadków zapalenia płuc są to przypadki ciężkie. Wobec powyższego w analizie przyjęto wyższy koszt zapalenia płuc (związany z hospitalizacją). Założenie to nie odzwierciedla rzeczywistego stanu, niemniej nie ma większego wpływu na wyniki analizy, ponieważ zapalenie płuc w analizowanej populacji występuje rzadko. Wpływ tego parametru na wyniki analizy dodatkowo testowano w analizie wrażliwości.



Zapalenie płuc, jak inne potencjalne powikłania, oprócz kosztów związanych z leczeniem, potencjalnie wpływa również na spadek jakości życia chorego. Nie odnaleziono danych świadczących o wielkości tego spadku u chorych z POChP, założono więc że jest on porównywalny z obniżeniem jakości życia związanym z wystąpieniem zaostrzenia. Testowano również wpływ tego parametru na wyniki analizy przyjmując brak spadku użyteczności w przypadkach wystąpienia zapalenia płuc. Ze względu na niewielką częstość występowania powikłania, założenie pozostaje bez wpływu na wynik analizy.

Charakterystyki początkowe pacjentów, niezbędne w celu oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami, przyjęto za badaniem Boros 2012, polskim badaniem epidemiologicznym mającym na celu ocenę jakości życia pacjentów z POChP. Populacja tego badania nieznacznie różni się jednak od populacji analizy, obejmuje bowiem pacjentów we wszystkich stadiach POChP, z czego 15,7% stanowią chorzy z łagodnym POChP. Wpływ parametrów populacyjnych na ostateczne wyniki wydaje się być niewielki. Co więcej, testowano – w ramach analizy wrażliwości – wpływ przyjęcia wartości zgodnych z charakterystykami początkowymi populacji chorych w badaniach włączonych do analizy klinicznej. Należy jednakże pamiętać, że ze względu na różnice w organizacji służby zdrowia, w tym m.in. w diagnostyce pewne wielkości dla polskiej populacji chorych mogą różnić się od prezentowanych w publikacjach.

Nie ulega wątpliwości, że analizowana jednostka chorobowa zwiększa prawdopodobieństwo zgonu. Nie odnaleziono jednak badań oceniających wpływ choroby na śmiertelność osób w populacji polskiej. Aby jak najlepiej nakreślić zależności dla chorych w Polsce wykorzystano wyniki badań, w których opisano wzrost śmiertelności spowodowany chorobą. Raportowane wyniki naniesiono następnie na prawdopodobieństwa zgonu uzyskane z tablic trwania życia populacji Polski, prezentowane na stronie Głównego Urzędu Statystycznego. Wykorzystanie wartości względnych pozwala zminimalizować różnice związane ze zmiennością populacji i stanowi najlepsze możliwe źródło oszacowania prawdopodobieństwa zgonu w analizie.

## 15. BIBLIOGRAFIA

1. Stożek-Tutro A, Kaźmierska P, Krawczuk D, i in. Analiza kliniczna. Anoro Elipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
2. Wytoczne PTChP. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). 2012. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2012; 80(3):220–254.
3. Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, i in. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax*. 2006; 61(10):869–873.
4. Górecka D, Bednarek M, Nowiński A, i in. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. *Chest*. 2003; 123(6):1916–1923.
5. Raport GlaxoSmithKline ZEP117115 A multicenter, trial comparing the efficacy and safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg once daily with Tiotropium 18 mcg once daily over 24 weeks in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117115?study\\_ids=117115#ps](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117115?study_ids=117115#ps).
6. Raport ClinicalTrials.gov do badania ZEP117115 (NCT01777334) The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18 mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777334?term=01777334&rank=1>.
7. Maleki-Yazdi R, Kaelin T, Richard N, i in. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med*. 2014; 108(12):1752–1760.
8. Materiały dostarczone przez Zamawiającego: Raport CSR do badania ZEP117115. A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily with Tiotropium 18 mcg Once Daily over 24 Weeks in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (6.6.2012).
10. FIND-A1 FEV1 & FVC: Alpha-1 Awareness UK. <http://www.alpha1awareness.org.uk/diagnosis/find-a1/fev1-fvc/> (20.2.2014).
11. Gonzalez McQuire S, Svedster H, Yu-Isenberg K. FF/FI COPD Economic model report.
12. Jahnz-Rózyk K, Targowski T, From S. [Costs of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care in 2007--results of multicenter Polish study]. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2009; 26(153):208–214.
13. Jahnz-Rózyk K, Targowski T, From S, i in. [Costs of chronic obstructive pulmonary disease in patients treated in ambulatory care in Poland]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2011; 79(5):337–342.
14. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson J-A, i in. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respiratory research*. 2005; 6:98.
15. Sunyer J, Antó JM, McFarlane D, i in. Sex differences in mortality of people who visited emergency rooms for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998; 158(3):851–856.
16. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (24.2.2014).
17. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (5.11.2014).
18. Boros PW, Lubiński W. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2012; 122(3):73–81.
19. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_658\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_658_PLK_HTML.htm) (20.2.2014).

20. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, i in. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010; 363(12):1128–1138.
21. Ringbaek T, Seersholm N, Viskum K. Standardised mortality rates in females and males with COPD and asthma. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005; 25(5):891–895.
22. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, i in. Chronic obstructive pulmonary disease in older persons: A comparison of two spirometric definitions. *Respiratory Medicine*. 2010;
23. Tytuła A, Gąszcz K, Krakowska S. Analiza wpływu na budżet. Anoro Elipta w leczeniu astmy oskrzelowej oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. | Ministerstwo Zdrowia. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r>. (6.11.2014).
25. IKAR PRO - Interaktywne Kompendium Analiz Refundacyjnych. <http://ikarpro.pl/> (6.11.2014).
26. USTAWA z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20042102135>.
27. Jahnz-Rózyk K, Targowski T, From S. [Comparison of outpatient and inpatient costs of moderate and severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in Poland]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2008; 76(6):426–431.
28. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2013. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_1634\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm) (24.2.2014).
29. Postępowanie w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych – aktualizacja (2009) wytycznych British Thoracic Society. <http://www.mp.pl/artykuly/48435.html> (24.2.2014).
30. Uchwała Nr 5/2014/II - Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=6041> (27.5.2014).
31. Zarządzenie Nr 69/2013/DSOZ - Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5800> (27.5.2014).
32. Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5912> (24.2.2014).
33. Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. *The American journal of managed care*. 2009; 15(4):226–232.
34. Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, i in. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *The European respiratory journal*. 2010; 35(3):532–539.
35. Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA, i in. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD. *Respiratory medicine*. 2009; 103(1):12–21.
36. Spencer M, Briggs AH, Grossman RF, i in. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23(6):619–637.
37. Sun SX, Marynchenko M, Banerjee R, i in. Cost-effectiveness analysis of roflumilast/tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD. *Journal of Medical Economics*. 2011; 14(6):805–815.
38. Gani R, Griffin J, Kelly S, i in. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group*. 2010; 19(1):68–74.
39. Hettle R, Wouters H, Ayres J, i in. Cost-utility analysis of tiotropium versus usual care in patients with COPD in the UK and Belgium. *Respiratory Medicine*. 2012; 106(12):1722–1733.
40. Maniadakis N, Tzanakis N, Fragoulakis V, i in. Economic evaluation of tiotropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Greece. *Current medical research and opinion*. 2006; 22(8):1599–1607.
41. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MPMH, Monz BU, i in. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2005; 8(1):32–46.
42. Price D, Gray A, Gale R, i in. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respiratory medicine*. 2011; 105(11):1635–1647.

43. Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, i in. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. *Applied health economics and health policy*. 2013; 11(3):259–274.
44. Rutten-van Mólken MPMH, Oostenbrink JB, Miravittles M, i in. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2007; 8(2):123–135.
45. Rutten-van Mólken MPMH, Goossens LMA. Cost effectiveness of pharmacological maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence and methodological issues. *PharmacoEconomics*. 2012; 30(4):271–302.
46. Earnshaw S, Wilson M, Dalal A, i in. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50µg) in the treatment of COPD. *Respiratory Medicine*. 2009; 103(1):12–21.
47. Magda S. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease - Data from the ECLIPSE study. *Mædica*. 2010; 5(3):223–224.
48. Larsson K, Janson C, Lisspers K, i in. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *Journal of Internal Medicine*. 2013; 273(6):584–594.
49. Thomas M, Radwan A, Stonham C, i in. COPD exacerbation frequency, pharmacotherapy and resource use: an observational study in UK primary care. *COPD*. 2014; 11(3):300–309.
50. Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Maskey-Warzechowska M, i in. [GOLD 2011 - COPD from a new perspective]. *Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2013; 34(202):192–195.
51. Zarządzenie Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf).
52. Bousquet 2013. Inhaled corticosteroids in severe COPD. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429112>.
53. Dal NR, Eandi M, Pradelli L, i in. Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2007; 2(2):169–176.
54. Dalal AA, St Charles M, Petersen HV, i in. Cost-effectiveness of combination fluticasone propionate-salmeterol 250/50 microg versus salmeterol in severe COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2010; 5:179–187.
55. Dalal AA, Candrilli SD, Davis KL. Outcomes and costs associated with initial maintenance therapy with fluticasone propionate-salmeterol xinafoate 250 microg/50 microg combination versus tiotropium in commercially insured patients with COPD. *Managed Care (Langhorne, Pa.)*. 2011; 20(8):46–50, 53–55.
56. Dalal AA, Roberts MH, Petersen HV, i in. Comparative cost-effectiveness of a fluticasone-propionate/salmeterol combination versus anticholinergics as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011; 6:13–22.
57. Hoogendoorn M, Kappelhoff BS, Overbeek JA, i in. Which long-acting bronchodilator is most cost-effective for the treatment of COPD? *The Netherlands Journal of Medicine*. 2012; 70(8):357–364.
58. Hoogendoorn M, Al MJ, Beeh K-M, i in. Cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol: the POET-COPD trial. *The European Respiratory Journal*. 2013; 41(3):556–564.
59. Naik S, Kamal KM, Keys PA, i in. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2010; 2:25–36.
60. Neyt M, Devriese S, Thiry N, i in. Tiotropium's cost-effectiveness for the treatment of COPD: a cost-utility analysis under real-world conditions. *BMC pulmonary medicine*. 2010; 10:47.
61. Oba Y. Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007; 82(5):575–582.
62. Van den Boom G, Rutten-van Mólken MP, Molema J, i in. The cost effectiveness of early treatment with fluticasone propionate 250 microg twice a day in subjects with obstructive airway disease. Results of the DIMCA program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001; 164(11):2057–2066.
63. Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, i in. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2012; 13(1):71–80.
64. Roberts M, Mapel D, Petersen H, i in. Comparative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol for COPD management. *Journal of Medical Economics*. 2011; 14(6):769–776.
65. Hogan TJ, Geddes R, Gonzalez ER. An economic assessment of inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide pressurized metered dose inhaler in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical therapeutics*. 2003; 25(1):285–297.



66. Löfdahl C-G, Ericsson A, Svensson K, i in. Cost effectiveness of budesonide/formoterol in a single inhaler for COPD compared with each monocomponent used alone. *PharmacoEconomics*. 2005; 23(4):365–375.
67. Ansari K, Keane N, Taylor I, i in. Muscle weakness, health status and frequency of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgraduate medical journal*. 2012; 88(1041):372–376.
68. Antoniu SA. Effects of inhaled therapies on health-related quality of life in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2010; 10(2):155–162.
69. Antonelli-Incalzi R, Pedone C, Scarlata S, i in. Correlates of mortality in elderly COPD patients: focus on health-related quality of life. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2009; 14(1):98–104.
70. Arne M, Janson C, Janson S, i in. Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scandinavian journal of primary health care*. 2009; 27(3):141–147.
71. Balcells E, Gea J, Ferrer J, i in. Factors affecting the relationship between psychological status and quality of life in COPD patients. *Health and quality of life outcomes*. 2010; 8:108.
72. Bartzikas K, Papaioannou AI, Minas M, i in. Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: a prospective study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2011; 24(5):625–631.
73. Blinderman CD, Homel P, Billings JA, i in. Symptom distress and quality of life in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of pain and symptom management*. 2009; 38(1):115–123.
74. Borge CR, Wahl AK, Moum T. Pain and quality of life with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart & lung: the journal of critical care*. 2011; 40(3):e90–101.
75. Braido F, Baiardini I, Balestracci S, i in. Chronic obstructive pulmonary disease patient well-being and its relationship with clinical and patient-reported outcomes: a real-life observational study. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2011; 82(4):335–340.
76. Bridevaux P-O, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, i in. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax*. 2008; 63(9):768–774.
77. Burgel P-R, Escamilla R, Perez T, i in. Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. *Respiratory medicine*. 2013; 107(2):233–241.
78. Cope S, Zhang J, Williams J, i in. Efficacy of once-daily indacaterol 75 µg relative to alternative bronchodilators in COPD: a study level and a patient level network meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 2012; 12:29.
79. DiBonaventura M daCosta, Paulose-Ram R, Su J, i in. The burden of chronic obstructive pulmonary disease among employed adults. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012; 7:211–219.
80. Eisner MD, Iribarren C, Yelin EH, i in. The impact of SHS exposure on health status and exacerbations among patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2009; 4:169–176.
81. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, i in. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respiratory medicine*. 2009; 103(8):1201–1208.
82. Feldman GJ. Improving the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2013; 8:89–96.
83. Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, i in. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC public health*. 2011; 11:612.
84. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, i in. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respiratory research*. 2010; 11:63.
85. Groneberg-Kloft B, Fischer A, Welte T. Fixed combination therapies in COPD--effect on quality of life. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2007; 2(4):551–557.
86. Haave E, Hyland ME, Skumlien S. The relation between measures of health status and quality of life in COPD. *Chronic respiratory disease*. 2006; 3(4):195–199.
87. Han MK, Curran-Everett D, Dransfield MT, i in. Racial differences in quality of life in patients with COPD. *Chest*. 2011; 140(5):1169–1176.
88. Hesselink AE, van der Windt DAWM, Penninx BWJH, i in. What predicts change in pulmonary function and quality of life in asthma or COPD? *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2006; 43(7):513–519.
89. Heyworth ITM, Hazell ML, Linehan MF, i in. How do common chronic conditions affect health-related quality of life? *The British journal of general practice; the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2009; 59(568):e353–358.
90. Janssen DJA, Franssen FME, Wouters EFM, i in. Impaired health status and care dependency in patients with advanced COPD or chronic heart failure. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2011; 20(10):1679–1688.
91. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group*. 2010; 19(4):315–325.

92. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, i in. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Annals of family medicine*. 2006; 4(3):253–262.
93. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 7:CD009285.
94. Katsura H, Yamada K, Wakabayashi R, i in. Gender-associated differences in dyspnoea and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2007; 12(3):427–432.
95. Kennedy A, Bower P, Reeves D, i in. Implementation of self management support for long term conditions in routine primary care settings: cluster randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2013; 346:f2882.
96. Kühl K, Schürmann W, Rief W. Mental disorders and quality of life in COPD patients and their spouses. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2008; 3(4):727–736.
97. Marin JM, Cote CG, Diaz O, i in. Prognostic assessment in COPD: health related quality of life and the BODE index. *Respiratory medicine*. 2011; 105(6):916–921.
98. Martín A, Rodríguez-González Moro JM, Izquierdo JL, i in. Health-related quality of life in outpatients with COPD in daily practice: the VICE Spanish Study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2008; 3(4):683–692.
99. McKenna SP, Twiss J, Crawford SR, i in. The living with chronic obstructive pulmonary disease scale was successfully adapted for use in Southern European (Italian and Spanish) and Eastern European (Russian) cultures. *Journal of clinical epidemiology*. 2012; 65(8):906–914.
100. Miravittles M, Naberan K, Cantoni J, i in. Socioeconomic status and health-related quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2011; 82(5):402–408.
101. Morice AH, Celli B, Kesten S, i in. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respiratory medicine*. 2010; 104(11):1659–1667.
102. Moy ML, Reilly JJ, Ries AL, i in. Multivariate models of determinants of health-related quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of rehabilitation research and development*. 2009; 46(5):643–654.
103. Niesink A, Trappenburg JCA, de Weert-van Oene GH, i in. Systematic review of the effects of chronic disease management on quality-of-life in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2007; 101(11):2233–2239.
104. Alemayehu B, Aubert RE, Feifer RA, i in. Comparative analysis of two quality-of-life instruments for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2002; 5(5):437–442.
105. Alvarez-Mon M, Miravittles M, Morera J, i in. Treatment with the immunomodulator AM3 improves the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest*. 2005; 127(4):1212–1218.
106. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, i in. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003; 58(5):399–404.
107. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, i in. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2003; 22(6):912–919.
108. Curtis JR, Patrick DL. The assessment of health status among patients with COPD. *The European respiratory journal. Supplement*. 2003; 41:36s–45s.
109. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, i in. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002; 122(1):47–55.
110. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, i in. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *The European respiratory journal*. 2002; 19(3):405–413.
111. Gigliotti F, Grazzini M, Stendardi L, i in. Quality of life and functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update. *Respiratory medicine*. 2002; 96(6):373–374.
112. Jacobs JE, van de Lisdonk EH, Smeele I, i in. Management of patients with asthma and COPD: monitoring quality of life and the relationship to subsequent GP interventions. *Family practice*. 2001; 18(6):574–580.
113. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *The European respiratory journal*. 2002; 19(3):398–404.
114. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, i in. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004; 59(5):387–395.
115. Nannini L, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003; (4):CD003794.
116. Omachi TA, Sarkar U, Yelin EH, i in. Lower health literacy is associated with poorer health status and outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of general internal medicine*. 2013; 28(1):74–81.

117. Orbon KH, Schermer TR, van der Gulden JW, i in. Employment status and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International archives of occupational and environmental health*. 2005; 78(6):467–474.
118. Pakhale S, Wood-Dauphinee S, Spahija A, i in. Validation of a new questionnaire with generic and disease-specific qualities: the McGill COPD Quality of Life Questionnaire. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*. 2012; 19(6):367–372.
119. Pickard AS, Wilke C, Jung E, i in. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respiratory medicine*. 2008; 102(4):519–536.
120. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, i in. Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9485):563–571.
121. Reardon JZ, Lareau SC, ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of medicine*. 2006; 119(10 Suppl 1):32–37.
122. Rivera-Fernández R, Navarrete-Navarro P, Fernández-Mondejar E, i in. Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Critical care medicine*. 2006; 34(9):2317–2324.
123. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2012; 25(1):40–47.
124. McGlone S, Venn A, Walters EH, i in. Physical activity, spirometry and quality-of-life in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2006; 3(2):83–88.
125. Sanchez FF, Faganello MM, Tanni SE, i in. Relationship between disease severity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]*. 2008; 41(10):860–865.
126. Santo Tomas LH, Varkey B. Improving health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2004; 10(2):120–127.
127. Scharloo M, Kaptein AA, Schlösser M, i in. Illness perceptions and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2007; 44(7):575–581.
128. Seemungal TAR, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD--a review of potential interventions. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2009; 4:203–223.
129. Spencer S, Karner C, Cates CJ, i in. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011; (12):CD007033.
130. Ståhl E, Jansson S-A, Jonsson A-C, i in. Health-related quality of life, utility, and productivity outcomes instruments: ease of completion by subjects with COPD. *Health and quality of life outcomes*. 2003; 1:18.
131. Stavem K, Lossius MI, Kvien TK, i in. The health-related quality of life of patients with epilepsy compared with angina pectoris, rheumatoid arthritis, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2000; 9(7):865–871.
132. Sundh J, Janson C, Lisspers K, i in. Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) and mortality. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012; 7:833–842.
133. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, i in. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2003; 21(1):74–81.
134. Tonnel A-B, Perez T, Grosbois J-M, i in. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2008; 3(2):301–310.
135. Tonnel A-B, Tillie-Leblond I, Attali V, i in. Predictive factors for evaluation of response to fluticasone propionate/salmeterol combination in severe COPD. *Respiratory medicine*. 2011; 105(2):250–258.
136. Troosters T, Celli B, Lystig T, i in. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *The European respiratory journal*. 2010; 36(1):65–73.
137. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, i in. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group*. 2011; 20(3):257–268.
138. Uijen AA, Bischoff EW, Schellevis FG, i in. Continuity in different care modes and its relationship to quality of life: a randomised controlled trial in patients with COPD. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2012; 62(599):e422–428.
139. Valero C, Monteagudo M, Llagostera M, i in. Evaluation of a combined strategy directed towards health-care professionals and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): information and health education feedback for improving clinical monitoring and quality-of-life. *BMC public health*. 2009; 9:442.



140. Van Stel HF, Maillé AR, Colland VT, i in. Interpretation of change and longitudinal validity of the quality of life for respiratory illness questionnaire (QoLRIQ) in inpatient pulmonary rehabilitation. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2003; 12(2):133–145.
141. Voll-Aanerud M, Eagan TML, Wentzel-Larsen T, i in. Respiratory symptoms, COPD severity, and health related quality of life in a general population sample. *Respiratory medicine*. 2008; 102(3):399–406.
142. Weatherall M, Marsh S, Shirtcliffe P, i in. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry. *The European respiratory journal*. 2009; 33(5):1025–1030.
143. Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, i in. Determinants of different dimensions of disease severity in asthma and COPD: pulmonary function and health-related quality of life. *Chest*. 2001; 119(4):1034–1042.
144. Wildman MJ, Sanderson CFB, Groves J, i in. Survival and quality of life for patients with COPD or asthma admitted to intensive care in a UK multicentre cohort: the COPD and Asthma Outcome Study (CAOS). *Thorax*. 2009; 64(2):128–132.
145. Wyrwich KW, Fihn SD, Tierney WM, i in. Clinically important changes in health-related quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease: an expert consensus panel report. *Journal of general internal medicine*. 2003; 18(3):196–202.
146. Wyrwich KW, Tierney WM, Babu AN, i in. A comparison of clinically important differences in health-related quality of life for patients with chronic lung disease, asthma, or heart disease. *Health services research*. 2005; 40(2):577–591.
147. Wyrwich KW, Metz SM, Kroenke K, i in. Measuring patient and clinician perspectives to evaluate change in health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of general internal medicine*. 2007; 22(2):161–170.
148. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, i in. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 7:CD002991.
149. Yohannes AM. Health status and quality of life after acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2007; 16(2):357–358.
150. Zwar NA, Hermiz O, Comino E, i in. Care of patients with a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: a cluster randomised controlled trial. *The Medical journal of Australia*. 2012; 197(7):394–398.
151. Sundh J, Ställberg B, Lisspers K, i in. Co-morbidity, body mass index and quality of life in COPD using the Clinical COPD Questionnaire. *COPD*. 2011; 8(3):173–181.
152. Yorgancioglu A, Havlucu Y, Celik P, i in. Relation between quality of life and morbidity and mortality in COPD patients: Two-year follow-up study. *COPD*. 2010; 7(4):248–253.
153. Maleki-Yazdi MR, Lewczuk CK, Haddon JM, i in. Early detection and impaired quality of life in COPD GOLD stage 0: a pilot study. *COPD*. 2007; 4(4):313–320.
154. Weldam SW, Lammers J-WJ, Decates RL, i in. Daily activities and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: psychological determinants: a cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013; 11(1):190.
155. Bak-Drabik K, Ziara D. [The impact of socioeconomic status on the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2010; 78(1):3–13.
156. Garrido PC, Diez J de M, Gutierrez JR, i in. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006; 4:31.
157. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, i in. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 166(5):680–685.
158. Esteban C, Moraza J, Quintana JM, i in. Use of medication and quality of life among patients with COPD. *Respiratory Medicine*. 2006; 100(3):487–495.
159. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, i in. Health-related quality of life in patients by COPD severity within primary care in Europe. *Respiratory Medicine*. 2011; 105(1):57–66.
160. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, i in. Patient-centred assessment of COPD in primary care: experience from a cross-sectional study of health-related quality of life in Europe. *Primary Care Respiratory Journal: Journal of the General Practice Airways Group*. 2012; 21(3):329–336.
161. Menn P, Weber N, Holle R. Health-related quality of life in patients with severe COPD hospitalized for exacerbations - comparing EQ-5D, SF-12 and SGRQ. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(1):39.
162. Miravittles M, Alvarez-Sala JL, Lamarca R, i in. Treatment and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2002; 11(4):329–338.
163. Pickard AS, Yang Y, Lee TA. Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011; 9:26.



164. Rutten-van Mólken MPMH, Oostenbrink JB, Tashkin DP, i in. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? *Chest*. 2006; 130(4):1117–1128.
165. Ståhl E, Lindberg A, Jansson S-A, i in. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2005; 3:56.
166. Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG, i in. Predicting EQ-5D values using the SGRQ. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011; 14(2):354–360.
167. Szende A, Leidy NK, Ståhl E, i in. Estimating health utilities in patients with asthma and COPD: evidence on the performance of EQ-5D and SF-6D. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2009; 18(2):267–272.
168. VAN MANEN JG, BINDELS PJE, DEKKER FW, i in. Added value of co-morbidity in predicting health-related quality of life in COPD patients. *Respiratory Medicine*. 2001; 95(6):496–504.
169. Van Manen JG, Bindels PJE, Dekker FW, i in. The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2003; 56(12):1177–1184.
170. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, i in. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *The European Respiratory Journal*. 2002; 19(2):209–216.

## 16. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 88.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3.5 (str. 45)
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.2, 6.2, 7.2, 8.2, 9.2, 10.1 (str. 67, 78, 89, 94, 99, 104)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.3, 5.4, 6.3, 6.4, 7.3, 8.3, 9.3, 10.2 (str. 70, 74, 81, 85, 91, 96, 101, 106)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 17.3.1 (str. 146)
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5, 6, 7, 8, 9, 10 (str. 65, 78, 86, 94, 99, 104)
4. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5.1, 6.1 (str. 67, 78)
5. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	-
6. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5, 6, 7, 8, 9, 10 (str. 65, 78, 86, 94, 99, 104)
7. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 9-Tabela 10, Tabela 15, Tabela 17-Tabela 23, Tabela 25-Tabela 28, Tabela 31, Tabela 42-Tabela 43. Zestawienie parametrów: załączony arkusz Excel
8. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 (str. 22)
9. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 7, 8, 9, 10 (str. 86, 94, 99, 104)
<b>§ 5.4</b>	

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
Dopuszcza się przedstawienie wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.		Rozdz.7, 8, 9, 10 (str. 86, 94, 99, 104)
<b>§ 5.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	2. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
	10. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
<b>§ 5.6</b>		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	3. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdz. 5.2, 6.2, 7.2, 8.2, 9.2 (str. 67, 78, 89, 94, 99)
	11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdz. 5.2, 6.2, 7.2, 8.2, 9.2 (str. 67, 78, 89, 94, 99)
	12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdz. 5.2, 6.2, 7.2, 8.2, 9.2 (str. 67, 78, 89, 94, 99)
<b>§ 5.7</b>		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 2.10 (str. 31)
<b>§ 5.8</b>		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. 17.3.2 (str.159)
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
4. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Tabela 89
13. uzasadnienie zakresów zmienności		Tabela 89
14. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdz. 5.3, 6.3, 7.3, 8.3, 9.3, 10.2 (str. 70, 81, 91, 96, 101, 106)
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>		
5. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz.5.2.1, 5.3.1, 5.4.1,6.2.1, 6.3.1, 6.4.1, 7.2.1, 7.3.1, 8.2.1, 8.3.1, 9.2.1, 9.3.1, 10.1.1, 10.2.1 (str. 67, 70, 74, 78, 81, 85, 89, 91, 94, 96, 99, 101, 104, 106)
15. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		Rozdz. 5.2.1, 5.3.1, 5.4.1, 6.2.1, 6.3.1, 6.4.1, 7.2.1, 7.3.1, 8.2.1, 8.3.1, 9.2.1, 9.3.1, 10.1.1, 10.2.1 (str. 67, 70, 74, 78, 81, 85, 89, 91, 94, 96, 99, 101, 104, 106)

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.4 (str. 23)
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 17.3.1 (str. 146)
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
6. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 14 (str. 116)
16. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 14 (str. 116)

## 17. ANEKS

### 17.1. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości

Tabela 89.  
Scenariusze analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 1	Charakterystyki początkowe pacjentów w oparciu o badanie Boros 2012 [18]	Wiek: 64,41 Odsetek mężczyzn: 64%	Charakterystyki początkowe pacjentów w oparciu o średnią z badań RCT włączonych do analizy klinicznej	Wiek: 63,57 Odsetek mężczyzn: 74,9%	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych
Scenariusz 2	Początkowy rozkład kohorty pomiędzy stany związane z FEV <sub>1</sub> zgodnie z charakterystykami chorych włączonych do badania Boros 2012 [18]	FEV <sub>1</sub> 50-70% w.n.: 67% FEV <sub>1</sub> 30-50% w.n.: 33%	Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanie z FEV <sub>1</sub> 50-70% w.n.*:	FEV <sub>1</sub> 50-70% w.n.: 100% FEV <sub>1</sub> 30-50% w.n.: 0%	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy
Scenariusz 3			Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanie z FEV <sub>1</sub> 30-50% w.n.*:	FEV <sub>1</sub> 50-70% w.n.: 0% FEV <sub>1</sub> 30-50% w.n.: 100%	
Scenariusz 4	Dane dotyczące początkowego odsetka pacjentów z zaostrzeniem zaczerpnięte z badania ECLIPSE	Stan bez zaostrzeń: 52,4% Stan z zaostrzeniami: 47,6%	Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanach bez historii zaostrzeń	Stan bez zaostrzeń: 100% Stan z zaostrzeniami: 0%	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy
Scenariusz 5			Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanach z historią zaostrzeń	Stan bez zaostrzeń: 0% Stan z zaostrzeniami: 100%	
Scenariusz 6	Początkowa zmiana średniej wartości FEV <sub>1</sub> przyjęta jako minimalna spośród analizowanych wartości (na podstawie badań UMEC/VI)	Początkowa zmiana FEV <sub>1</sub> : 130 ml	Początkowa zmiana średniej wartości FEV <sub>1</sub> przyjęta jako maksymalna spośród analizowanych wartości (na podstawie badań UMEC/VI)	Początkowa zmiana FEV <sub>1</sub> : 203 ml	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 7	OR dla zaostrzeń w porównaniu UMEC/VI vs TIO wyznaczone na podstawie metaanalizy wyników trzech badań	OR = 1,08 CI <sub>95%</sub> [0,48;2,43] wynik nieistotny statystycznie	OR dla zaostrzeń w porównaniu UMEC/VI vs TIO wyznaczone na podstawie wyników badania ZEP117115	OR = 0,53 CI <sub>95%</sub> [0,28;0,99] wynik istotny statystycznie	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych – badanie ZEP117115 charakteryzowała się największą liczebnością spośród włączonych badań
Scenariusz 8	Źródło danych o śmiertelności w populacji chorych na POChP: Vaz Fragosso 2010 [22]	SMR stadium umiarkowane: 1,31 CI <sub>95%</sub> [1,08 - 1,59] stadium ciężkie/b. ciężkie: 2,24 CI <sub>95%</sub> [1,65 - 3,03]	Źródło danych o śmiertelności w populacji chorych na POChP: Ekberg 2005 [14]	HR po przeliczeniach: stadium umiarkowane: 1,46 CI <sub>95%</sub> [1,31 – 1,62] stadium ciężkie 3,16 CI <sub>95%</sub> [2,24 – 4,47] stadium b. ciężkie: 4,58 CI <sub>95%</sub> [2,19 – 9,56]	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych
Scenariusz 9			Źródło danych o śmiertelności w populacji chorych na POChP: Sunyer 1998 [15]	SMR: Kobiety: 2,85 CI <sub>95%</sub> [2,69;3,09] Mężczyźni: 2,55 CI <sub>95%</sub> [2,47;2,62]	
Scenariusz 10	Uwzględnienie kosztów leczenia ciężkiego zapalenia płuc oraz założenia o spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc równego spadkowi użyteczności dla zaostrzenia	Koszt leczenia zapalenia płuc: 1 924,00 zł (z obu perspektyw) Spadek użyteczności w przypadku zapalenia płuc: 0,076	Uwzględnienie kosztów leczenia umiarkowanego zapalenia płuc oraz założenia o braku spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc	Koszt leczenia zapalenia płuc: 83,21 zł (z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta) lub 80,30 zł (z perspektywy płatnika publicznego) Spadek użyteczności w przypadku zapalenia płuc: brak	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy
Scenariusz 11	W przypadku porównań, w których dawka komparatora została wyznaczona niejednoznacznie uwzględniono minimalną dawkę komparatora	TIO + FORM: 10/12 µg TIO + INDA: 10/120 µg	W przypadku porównań, w których dawka komparatora została wyznaczona niejednoznacznie uwzględniono maksymalną dawkę komparatora	TIO + FORM: 10/48 µg TIO + INDA: 10/240 µg	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy
Scenariusz 12	Przyjęcie poziomu odpłatności preparatu Spiriva® na poziomie ryczałtu w przypadku chorych w	Poziom odpłatności preparatu Spiriva®: FEV <sub>1</sub> 50-70% w.n.: 30% FEV <sub>1</sub> 30-50% w.n.: ryczałt	Przyjęcie poziomu odpłatności preparatu Spiriva® na poziomie ryczałtu niezależnie od stadium choroby	Poziom odpłatności preparatu Spiriva®: FEV <sub>1</sub> 50-70% w.n.: ryczałt FEV <sub>1</sub> 30-50% w.n.: ryczałt FEV <sub>1</sub> <30% w.n.: ryczałt	Bromek tiotropium jest finansowany ze środków publicznych przy odpłatności ryczałtowej

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 13	stadium ciężkim i bardzo ciężkim, natomiast 30% w przypadku chorych w stadium umiarkowanym.	FEV <sub>1</sub> <30% w.n.: ryczałt	Przyjęcie poziomu odpłatności preparatu Spiriva® na poziomie 30%	Poziom odpłatności preparatu Spiriva®: FEV <sub>1</sub> 50-70% w.n.: 30% FEV <sub>1</sub> 30-50% w.n.: 30% FEV <sub>1</sub> <30% w.n.: 30%	lub 30% w zależności od stanu pacjenta. W scenariuszach testowane są skrajne możliwości.
Scenariusz 14			Wykorzystanie zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich kosztów leczenia zaostrzeń (Jahnz-Różyk 2009 [12])	Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 2865,74 zł Stadium ciężkie: 3595,26 zł Stadium b. ciężkie: 5375,27 zł	Ze względu na fakt, że oszacowanie kosztów było obciążone dużą niepewnością, testowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych źródeł danych lub metodologii.
Scenariusz 15	Wykorzystanie wyłącznie kosztów bezpośrednich zaostrzeń z podziałem na stopnie ciężkości POChP (Jahnz-Różyk 2009 [12])	Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 2732,93 zł Stadium ciężkie: 3458,51 zł Stadium b. ciężkie: 5228,94 zł	Wykorzystanie kosztu leczenia zaostrzeń bez podziału względem stopnia ciężkości choroby (Jahnz-Różyk 2009 [12])	Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 3356,75 zł Stadium ciężkie: 3356,75 zł Stadium b. ciężkie: 3356,75 zł	
Scenariusz 16			Wykorzystanie kosztu leczenia zaostrzeń na podstawie wyników publikacji Jahnz-Różyk 2011 [13] (dane o obniżonej wiarygodności)	Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 2808,91 zł Stadium ciężkie: 2808,91 zł Stadium b. ciężkie: 2808,91 zł	
Scenariusz 17				0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
Scenariusz 18	Wytyczne AOTM [51]	Dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Wytyczne AOTM [51]	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM
Scenariusz 19				5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	



Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 20	Dla porównań, w przypadku których wykazano różnice istotnie statystycznie w punktach końcowych ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę CUA	Analiza CUA dla porównań: UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)	Analiza CMA – zaniedbanie istotnych statystycznie różnic w analizowanych punktach końcowych	Analiza CMA dla porównań: UMEC/VI (55/22) vs TIO (10) UMEC/VI (55/22) vs FP/SAL (1000/100)	Istotne statystycznie różnice wystąpiły jedynie dla parametru określającego różnicę w zmianie wielkości FEV <sub>1</sub> . Nie wykazano różnic w częstości występowania zaostrzeń. Testowano wpływ na wyniki zaniedbania również różnic w czynności płuc dla poszczególnych ramion analizy.

## 17.2. Walidacja wewnętrzna – zestawienie testowanych wartości

Tabela 90  
Walidacja wewnętrzna modelu UMEC/VI (55 µg/22 µg) vs. INDA/GLY (85/43 µg)

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
<b>Ustawienia ogólne modelu</b>						
Horyzont czasowy	Time horizon	36 lat	10 lat	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50	Koszt całkowity ↓↓	INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 63634,66
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 3,2303
				INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 3,2303
Koszt zaostrzeń	Exacerbation cost	Default (Jahnz-Różyk 2009)	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50	Koszt całkowity ↓↓	INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 43536,70

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY=	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034	QALY=	INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034
Wartości użyteczności	Utility	Default	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50	Koszt całkowity =	INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 0
				INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓↓	INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 0
Stopa dyskontowa dla kosztów	Costs discount rate	5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50	Koszt całkowity ↑↑	INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 140531,61
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034	QALY =	INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	Outcomes discount rate	3,5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50	Koszt całkowity =	INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,7350
				INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 5,7350
<b>Charakterystyka pacjentów</b>						
Średni wiek	Mean age	64,4	40	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50	Koszt całkowity ↑↑	INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 159971,30
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 7,1255
				INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 7,1255
			80	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50	Koszt całkowity ↓↓	INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 42922,20
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 2,2977
				INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 2,2977

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Odsetek pacjentów z przebytymi zaostrzeniami	Proportion of patients with a history of exacerbations	48%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50	Koszt całkowity ↓	INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 79110,48
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,4602
				INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,4602
			100%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50	Koszt całkowity ↑	INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 103630,16
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,1405
				INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,1405
Spodziewana liczba zaostrzeń	Expected exacerbations	Default	0,001	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 89495,50	Koszt całkowity ↓↓	INDA/GLY (85/43 µg) Total costs: 44203,76
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,0869
				INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	INDA/GLY (85/43 µg) QALY: 5,0869

Tabela 91  
Walidacja wewnętrzna modelu UMEC/VI (55 µg/22 µg) vs. TIO (10 µg)

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
<b>Ustawienia ogólne modelu</b>						
Horyzont czasowy	Time horizon	36lat	10 lat	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO (10 µg) Total costs: 62468,96	Koszt całkowity ↓↓	TIO (10 µg) Total costs: 43374,37
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 3,2303
				TIO (10 µg) QALY: 4,1336	QALY ↓	TIO (10 µg) QALY: 3,1507

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Koszt zaostżeń	Exacerbation cost	Default (Jahnz-Różyk 2009)	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO (10 µg) Total costs: 62468,96	Koszt całkowity ↓↓	TIO (10 µg) Total costs: 14493,06
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY=	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				TIO (10 µg) QALY: 4,1336	QALY=	TIO (10 µg) QALY: 4,1336
Wartości użyteczności	Utility	Default	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO (10 µg) Total costs: 62468,96	Koszt całkowity =	TIO (10 µg) Total costs: 62468,96
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 0
				TIO (10 µg) QALY: 4,1336	QALY ↓↓	TIO (10 µg) QALY: 0
Stopa dyskontowa dla kosztów	Costs discount rate	5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO (10 µg) Total costs: 62468,96	Koszt całkowity ↑↑	TIO (10 µg) Total costs: 99361,25
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				TIO (10 µg) QALY: 4,1336	QALY =	TIO (10 µg) QALY: 4,1336
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	Outcomes discount rate	3,5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO (10 µg) Total costs: 62468,96	Koszt całkowity =	TIO (10 µg) Total costs: 62468,96
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,7350
				TIO (10 µg) QALY: 4,1336	QALY ↑	TIO (10 µg) QALY: 5,4688
<b>Charakterystyka pacjentów</b>						
Średni wiek	Mean age	64,4	40	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	FF + VI (100 µg/25 µg) Total costs: ██████████
				TIO (10 µg) Total costs: 62468,96	Koszt całkowity ↑↑	TIO (10 µg) Total costs: 115461,39
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	FF + VI (100 µg/25 µg) QALY: 7,1255
				TIO (10 µg) QALY: 4,1336	QALY ↑	TIO (10 µg) QALY: 6,8831
			80	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO (10 µg) Total costs: 62468,96	Koszt całkowity ↓↓	TIO (10 µg) Total costs: 28532,23

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 2,2977
				TIO (10 µg) QALY: 4,1336	QALY ↓	TIO (10 µg) QALY: 2,2165
Odsetek pacjentów z przebytymi zaostrzeniami	Proportion of patients with a history of exacerbations	48%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓	FF + VI (100 µg/25 µg) Total costs: ██████████
				TIO (10 µg) Total costs: 62468,96	Koszt całkowity ↓	TIO (10 µg) Total costs: 51509,91
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	FF + VI (100 µg/25 µg) QALY: 4,4602
				TIO (10 µg) QALY: 4,1336	QALY ↑	TIO (10 µg) QALY: 4,2967
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO (10 µg) Total costs: 62468,96	Koszt całkowity ↑	TIO (10 µg) Total costs: 77330,12
Spodziewana liczba zaostrzeń	Expected exacerbations	Default	100%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,1405
				TIO (10 µg) QALY: 4,1336	QALY ↓	TIO (10 µg) QALY: 3,9648
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO (10 µg) Total costs: 62468,96	Koszt całkowity ↓↓	TIO (10 µg) Total costs: 14747,30
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,0869
				TIO (10 µg) QALY: 4,1336	QALY ↑	TIO (10 µg) QALY: 4,9371

Tabela 92  
Walidacja wewnętrzna modelu UMEC/VI (55 µg/22 µg) vs. TIO+ FORM (10/12-48 µg)

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
<b>Ustawienia ogólne modelu</b>						
Horyzont czasowy	Time horizon	36lat	10 lat	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73	Koszt całkowity ↓↓	TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 44271,25

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 3,2303
				TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 3,2303
Koszt zaostżeń	Exacerbation cost	Default (Jahnz-Rózyk 2009)	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73	Koszt całkowity ↓↓	TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 17594,93
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034	QALY =	TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034
Wartości użyteczności	Utility	Default	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73	Koszt całkowity =	TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 0
				TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓↓	TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 0
Stopa dyskontowa dla kosztów	Costs discount rate	5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73	Koszt całkowity ↑↑	TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 100960,61
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034	QALY =	TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	Outcomes discount rate	3,5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73	Koszt całkowity =	TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,7350
				TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 5,7350
<b>Charakterystyka pacjentów</b>						
Średni wiek	Mean age	64,4	40	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73	Koszt całkowity ↑↑	TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 116807,48
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 7,1255
				TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 7,1255

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Odsetek pacjentów z przebytymi zaostrzeniami	Proportion of patients with a history of exacerbations	48%	80	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73	Koszt całkowity ↓↓	TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 29444,50
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 2,2977
			TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 2,2977	
			0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓	FF + VI (100 µg/25 µg) Total costs: ██████████
				TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73	Koszt całkowity ↓	TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 53068,77
		UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034		QALY ↑	FF + VI (100 µg/25 µg) QALY: 4,4602	
		100%	TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,4602	
			UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	
			TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73	Koszt całkowity ↑	TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 77794,09	
			UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,1405	
			TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,1405	
Spodziewana liczba zaostrzeń	Expected exacerbations		Default	0,001	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓
		TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 63553,73			Koszt całkowity ↓↓	TIO + FORM (10/12-48 µg) Total costs: 17881,31
		UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034			QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,0869
		TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 4,3034			QALY ↑	TIO + FORM (10/12-48 µg) QALY: 5,0869

Tabela 93  
Walidacja wewnętrzna modelu UMEC/VI (55 µg/22 µg) vs. TIO+ SAL (10/100 µg)

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
<b>Ustawienia ogólne modelu</b>						



Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Horyzont czasowy	Time horizon	36lat	10 lat	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06	Koszt całkowity ↓↓	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 47205,66
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 3,2303
				TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 3,2303
Koszt zaostrzeń	Exacerbation cost	Default (Jahnz-Różyk 2009)	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06	Koszt całkowity ↓↓	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 21526,26
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034	QALY =	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034
Wartości użyteczności	Utility	Default	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06	Koszt całkowity =	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 0
				TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓↓	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 0
Stopa dyskontowa dla kosztów	Costs discount rate	5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06	Koszt całkowity ↑↑	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 106957,36
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034	QALY =	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	Outcomes discount rate	3,5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06	Koszt całkowity =	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,7350
				TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 5,7350
<b>Charakterystyka pacjentów</b>						
Średni wiek	Mean age	64,4	40	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06	Koszt całkowity ↑↑	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 123348,70

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Odsetek pacjentów z przebytymi zaostrzeniami	Proportion of patients with a history of exacerbations	48%	80	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 7,1255
				TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 7,1255
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06	Koszt całkowity ↓↓	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 31486,96
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 2,2977
				TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 2,2977
			0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓	FF + VI (100 µg/25 µg) Total costs: ██████████
				TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06	Koszt całkowity ↓	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 57015,24
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	FF + VI (100 µg/25 µg) QALY: 4,4602
				TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,4602
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06	Koszt całkowity ↑	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 81709,39
100%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,1405			
	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,1405			
	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████			
	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06	Koszt całkowity ↓↓	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 21870,32			
	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,0869			
	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 5,0869			
Spodziewana liczba zaostrzeń	Expected exacerbations	Default	0,001	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 67485,06	Koszt całkowity ↓↓	TIO + SAL (10/100 µg) Total costs: 21870,32
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,0869
				TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + SAL (10/100 µg) QALY: 5,0869

Tabela 94  
Walidacja wewnętrzna modelu UMEC/VI (55 µg/22 µg) vs. TIO+ INDA (10/120 lub 240 µg)

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
<b>Ustawienia ogólne modelu</b>						
Horyzont czasowy	Time horizon	36lat	10 lat	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41	Koszt całkowity ↓↓	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 50729,02
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 3,2303
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 3,2303
Koszt zaostrzeń	Exacerbation cost	Default (Jahnz-Różyk 2009)	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41	Koszt całkowity ↓↓	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 26246,61
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034	QALY =	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034
Wartości użyteczności	Utility	Default	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41	Koszt całkowity =	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 0
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓↓	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 0
Stopa dyskontowa dla kosztów	Costs discount rate	5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41	Koszt całkowity ↑↑	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 114157,69
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034	QALY =	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	Outcomes discount rate	3,5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41	Koszt całkowity =	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,7350
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 5,7350

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
<b>Charakterystyka pacjentów</b>						
Średni wiek	Mean age	64,4	40	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41	Koszt całkowity ↑↑	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 131201,78
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 7,1255
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 7,1255
			80	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41	Koszt całkowity ↓↓	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 33939,36
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 2,2977
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 2,2977
Odsetek pacjentów z przebytymi zaostrzeniami	Proportion of patients with a history of exacerbations	48%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓	FF + VI (100 µg/25 µg) Total costs: ██████████
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41	Koszt całkowity ↓	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 61753,78
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	FF + VI (100 µg/25 µg) QALY: 4,4602
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,4602
			100%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41	Koszt całkowity ↑	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 86410,52
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,1405
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,1405
Spodziewana liczba zaostrzeń	Expected exacerbations	Default	0,001	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 72205,41	Koszt całkowity ↓↓	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) Total costs: 26659,95
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,0869
				TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	TIO + INDA (10/120 lub 240 µg) QALY: 5,0869

Tabela 95  
Walidacja wewnętrzna modelu UMEC/VI (55 µg/22 µg) vs. FP/SAL (1000/100µg)

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
<b>Ustawienia ogólne modelu</b>						
Horyzont czasowy	Time horizon	36lat	10 lat	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22	Koszt całkowity ↓↓	FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 42997,52
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 3,2303
				FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530	QALY ↓	FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 3,1602
Koszt zaostżeń	Exacerbation cost	Default (Jahnz-Rózyk 2009)	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22	Koszt całkowity ↓↓	FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 14215,30
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530	QALY =	FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530
Wartości użyteczności	Utility	Default	0	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22	Koszt całkowity =	FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 0
				FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530	QALY ↓↓	FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 0
Stopa dyskontowa dla kosztów	Costs discount rate	5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22	Koszt całkowity ↑↑	FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 98581,88
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034
				FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530	QALY =	FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	Outcomes discount rate	3,5%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22	Koszt całkowity =	FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,7350
				FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530	QALY ↑	FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 5,4989

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
<b>Charakterystyka pacjentów</b>						
Średni wiek	Mean age	64,4	40	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22	Koszt całkowity ↑↑	FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 114573,03
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 7,1255
				FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530	QALY ↑	FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 6,9095
			80	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22	Koszt całkowity ↓↓	FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 28304,06
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 2,2977
				FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530	QALY ↓	FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 2,2262
Odsetek pacjentów z przebytymi zaostrzeniami	Proportion of patients with a history of exacerbations	48%	0%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓	FF + VI (100 µg/25 µg) Total costs: ██████████
				FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22	Koszt całkowity ↓	FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 51050,74
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	FF + VI (100 µg/25 µg) QALY: 4,4602
				FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530	QALY ↑	FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,3155
			100%	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22	Koszt całkowity ↑	FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 76751,46
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,1405
				FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530	QALY ↓	FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 3,9848
Spodziewana liczba zaostrzeń	Expected exacerbations	Default	0,001	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	UMEC/VI (55 µg/22 µg) Total costs: ██████████
				FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 61958,22	Koszt całkowity ↓↓	FP/SAL (1000/100 µg) Total costs: 14464,17
				UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 4,3034	QALY ↑	UMEC/VI (55 µg/22 µg) QALY: 5,0869
				FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,1530	QALY ↑	FP/SAL (1000/100 µg) QALY: 4,9548

## 17.3. Strategie wyszukiwania

### 17.3.1. Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE (przez Pubmed). Wykorzystane strategie wyszukiwania zaprezentowano w kolejnych tabelach (Tabela 97, Tabela 99). Proces selekcji badań – liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji przedstawiono na schemacie (Rysunek 2). Kryteria włączenia i wyłączenia odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 96, Tabela 98).

**Tabela 96.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania badanego produktu leczniczego.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne.</li> <li>• Populacja ze zdiagnozowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.</li> <li>• Interwencja - umeclidynium oraz vilanterol.</li> <li>• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych.</li> <li>• Postery, opisy itp.</li> </ul>

**Tabela 97.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	779059
#2	"Chronic obstructive pulmonary disease" OR COPD OR "chronic obstructive lung disease" OR COLD OR "chronic obstructive airway disease" OR COAD	194783
#3	"umeclidinium vilanterol" OR "umeclidinium bromide" OR "umeclidinium bromid*" OR vilanterol OR Anoro	98
#4	#1 AND #2 AND #3	1
<b>Data przeszukania: 18 września 2014</b>		

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania z zastosowaniem powyższej strategii odnaleziono jedną publikację - Bousquet 2013 [52], która po analizie pełnego tekstu została odrzucona z uwagi na brak danych dotyczących efektów zdrowotnych dotyczących badanej interwencji. Przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie, by odnaleźć analizy dotyczące komparatorów. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych analiz ekonomicznych.



**Tabela 98.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania komparatorów

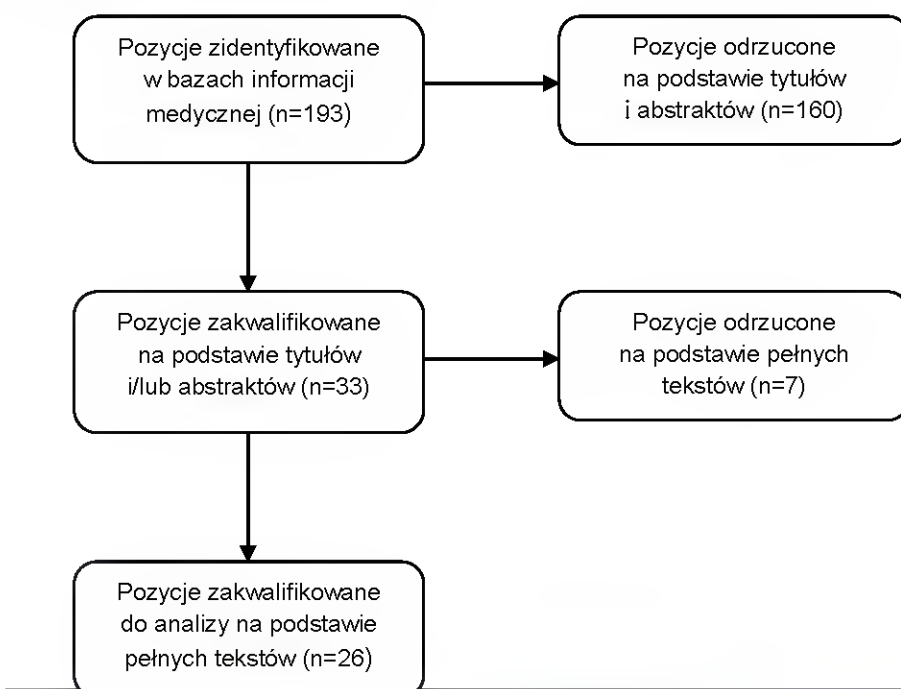
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne.</li> <li>• Populacja ze zdiagnozowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.</li> <li>• Interwencja – INDA/GLY lub FP/SAL lub TIO lub FORM.</li> <li>• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych.</li> <li>• Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu.</li> <li>• Przeglądy.</li> <li>• Postery, opisy itp.</li> </ul>

**Tabela 99.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania komparatorów w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	779059
#2	Chronic AND obstructive AND pulmonary AND disease OR COPD OR chronic AND obstructive AND lung AND disease OR COLD OR chronic AND obstructive AND airway AND disease OR COAD	54153
#3	INDA/GLY OR (INDA AND GLY) OR INDA OR GLY OR (Indacaterol/bromide glycopyrronium) OR (Indacaterol AND bromide AND glycopyrronium) OR Indacaterol OR (bromide AND glycopyrronium)	31381
#4	FP/SAL OR (FP AND SAL) OR (Fluticasone propionate/salmeterol) OR (Fluticasone AND propionate AND salmeterol) OR (Fluticasone AND propionate) OR salmeterol	3855
#5	TIO OR (bromide AND tiotropium) OR tiotropium	9230
#6	formoterol OR FORM	722641
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	762199
#8	#1 AND #2 AND #7	193

**Data przeszukania: 18 września 2014**

**Rysunek 2**  
Schemat selekcji analiz ekonomicznych`





Po przeanalizowaniu publikacji odnalezionych za pomocą opisanej strategii wyszukiwania, do analizy zakwalifikowano dwadzieścia sześć pozycji, przy czym w szesnastu opierano się na modelach Markowa. W poniższej tabeli (Tabela 100) skompilowano podstawowe dane oraz wybrane wyniki analiz ekonomicznych.

**Tabela 100.**  
Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne					
							QALY					
							P	Salm	FP	SFC		
Briggs 2010 [34]	41 krajów (USA, Wschodnia Europa, Zachodnia Europa, Azja/ Azja Pacyficzna). Tylko w 21 krajach mieli EQ-5D, w żadnym azjatyckim, zatem te kraje nie zostały uwzględnione w analizie kosztów efektywności	Analiza regresji	Systemu zdrowia/ efekty: 3%	-	40-80 lat ≥10 paczko-lat <sup>a</sup> FEV <sub>1</sub> <60% (próba TORCH)	Salmeterol (salm), fluticasone propionate (FP), salmeterol/ fluticasone propionate (SFC), placebo (P)	USA	1,888	1,890	1,911	1,957	
							Europa Wschodnia	1,863	1,869	1,904	1,974	
							Europa Zachodnia	2,026	2,030	2,047	2,109	
							Inne	1,909	1,919	1,923	2,003	
							Ogółem	1,941	1,949	1,967	2,022	
Dal Negro 2007 [53]	Włochy	Model Markowa	Pacjenta, Narodowe go Systemu Zdrowia, Społeczna/ Brak danych o dyskontowaniu	1-roczy, 5-letni, 10-letni, dożywni	Pacjenci zakwalifikowani do grupy GOLD 3 - 4	Salmeterol/fluticasone (SF), formoterol/budesonide (FB), salmeterol (S), fluticasone (F), control (C)	Koszty bezpośrednie [€]	34 632,09	33 369,28	34 754,38	34 037,71	33 944,51
							Koszty pośrednie [€]	715,74	619,87	623,55	571,93	599,73

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne			
							SFC		S	
Dalal 2010 [54]	USA	Uogólniony model liniowy	-	-	≥40 lat ≥10 paczko-lat <sup>a</sup> FEV <sub>1</sub> ≤60% Przynajmniej jedno zaostrzenie w ciągu ostatniego roku, które wymagało leczenia doustnymi kortykosteroidami, antybiotykami lub hospitalizacji	Fluticasone propionate – salmeterol (SFC) vs. salmeterol (S)	Odsetek pacjentów z zaostrzeniami i był niższy w grupie SFC niż w S	Średni całkowity koszt: 4842 \$	Średni całkowity koszt: 5066 \$	
Dalal 2011. Outcomes ... [55]	USA	Model proporcjonalnego hazardu Coxa (oszacowanie ryzyka wystąpienia zaostrzeń) uogólniony model liniowy (koszty)	-	-	≥40 lat Pacjenci, którzy zaczęli leczenie terapią SFC lub TIO	Fluticasone propionate – salmeterol xinafoate (SFC) vs. tiotropium (TIO)	Przewidywane roczne koszty na pacjenta [\$]	SFC	TIO	
							Izba przyjęć	61	51	
							Wizyty lekarskie	231	295	
							Inne wizyty w poradniach	873	1 080	
							Leki	1 267	1 250	
							Hospitalizacja + Izba przyjęć	1 175	1 566	
							Wszystkie koszty medyczne (oprócz leków)	1 814	2 258	
							Łączne wydatki na opiekę zdrowotną	2 991	3 304	
Dalal 2011 [56]	USA	Model proporcjonalnego hazardu Coxa	-	-	≥40 lat Pacjenci, którzy wcześniej nie stosowali leczenia podtrzymującego,	Fluticasone propionate – salmeterol (SFC); tiotropium	Średnie koszty [\$]	SFC	Ipratropium	TIO
							Medyczne	1 058	2 179	1 485
							Farmaceutyczne	960	630	968

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne				
		(oszacowanie ryzyka wystąpienia zaostrzeń), analiza przeżycia Kaplana-Meiera			którzy mieli pierwszą lub wtórną diagnozę POChP	bromide (TIO); ipratropium	wszystkie	2 018	2 809	2 453	
<b>Earnshaw 2009 [35]</b>	USA	Model Markowa	Ubezpieczyciela / Koszty: 3% Efekty: 3%	Dożywotni	Populacja podobna jak w próbie klinicznej TORCH 40-80 lat $\geq 10$ paczko-lat <sup>a</sup> FEV <sub>1</sub> < 60%	Fluticasone propionate – salmeterol lub fluticasone propionate lub salmeterol vs. brak leczenia	Placebo	Fluticasone propionate – salmeterol	Fluticasone propionate	Salmeterol	
							Całkowity koszt leków [\$]	0	25 045	7 341	12 725
							QALY	6,74	7,42	6,58	7,24
							ICUR [\$] /QALY	-	33 865	Terapia zdominowana	20 797
<b>Gani 2010 [38]</b>	Anglia	Model Markowa (zaadaptowany do warunków angielskich)	Narodowe go systemu zdrowia	1-roczyzny	Pacjenci z POChP, w stanie względnie stabilnym, z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem choroby, z FEV <sub>1</sub> $\leq$ 65% oraz FEV <sub>1</sub> / FVC <sup>b</sup> $\leq$ 0,7	Tiotropium vs. ipratropium tiotropium vs. salmeterol tiotropium vs. placebo	Tiotropium	Salmeterol	Ipratropium		
							Koszt całkowity [£]	1 439	1 565	1 631	
							QALY	0,744	0,730	0,723	
<b>Hettle 2012 [39]</b>	UK, Belgia	Model Markowa	Narodowe go Systemu Zdrowia	4-letni	Pacjenci z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim przebiegiem	Tiotropium + uniwersalna terapia (ipratropium)	Tiotropium	Anglia	Uniwersalna terapia		
							Koszty całkowite	6 475 £		5 679 £	

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne		
			/ Koszty: 3,5% Efekty: 3,5% (Anglia); Koszty: 3% Efekty: 1,5% (Belgia)		POChP (GOLD II/III/IV)	vs. uniwersalna terapia (ipratropium)	QALY	2,645	2,594
							ICER	15 567/QALY	
							Szkocja, Walia, Irlandia Północna		
							Koszty całkowite	6 231 £	5 419 £
							QALY	2,645	2,594
							ICER	15 890 £/QALY	
							Belgia		
							Koszty całkowite	13 213 €	12 244 €
							QALY	2,609	2,557
							ICER	18 617 €/QALY	
								Tiotropium	Salmeterol
							W horyzoncie 1-letnim		
							QALY	0,747	0,736
							Koszty całkowite [€]	1 370	1359
							W horyzoncie 5-letnim		
							QALY	3,355	3,276
							Koszty całkowite [€]	6 618	6 895
								Tiotropium	Salmeterol
							W horyzoncie 1-letnim		
							QALY	0,746	0,734
							Koszty całkowite [€] (perspektywa NSZ <sup>5</sup> )	1 186	1 069

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne			
			3% Efekty: 3%		w ostatnim roku)		Koszty całkowite [€] (perspektywa społeczna)	1 570	1 380	
							W horyzoncie 5-letnim			
							QALY	3,26	3,18	
							Koszty całkowite [€] (perspektywa NSZ <sup>b</sup> )	5 659	5 372	
							Koszty całkowite [€] (perspektywa społeczna)	7 520	6 896	
Maniadakis 2006 [40]	Grecja	Model Markowa	Narodowe go Systemu Zdrowia	1-roczy	Pacjenci z POChP	Tiotropium vs. salmeterol	Tiotropium		Salmeterol	
							QALY	0,7	0,68	
							Koszty całkowite [€]	2 504	2 655	
Naik 2010 [59]	USA	Model Markowa	Płatnika	1-roczy	Pacjenci z umiarkowanym przebiegiem POChP, średnia wieku: 65 lat Palenie: 50 paczko-lat <sup>a</sup> Czas trwania choroby: 9,5 roku	Tiotropium vs. salmeterol vs. placebo	Placebo	Salmeterol	Tiotropium	
							Koszty bezpośrednie [\$]	392,1	1 268,7	1 408,6
							ICER – terapia vs. placebo (\$/liczba unikniętych zaostrzeń/pacjenta/rok)	-	2 454,48	1 817,37
Neyt 2010 [60]	Belgia	Drzewo decyzyjne	Płatnika	1-roczy	Pacjenci ze zdiagnozowaną POChP zanim Tiotropium zaczęło być refundowane w Belgii. Średni wiek: 68,5 roku Odsetek mężczyzn: 66,39%	Tiotropium	Średni ICER na pacjenta: 373 € QALY: 0,00048			



Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne						
Oba 2007 [61]	USA	Analiza w oparciu o dane dotyczące efektywności klinicznej	Płatnika	-	Pacjenci z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim przebiegiem POChP	Tiotropium vs. placebo	Całkowite dodatkowe koszty: 835 \$ Średnie QALY / pacjent / rok: 0,032						
						Salmeterol vs. placebo	Całkowite dodatkowe koszty: 1 066 \$ Średnie QALY / pacjent / rok: 0,026						
						Tiotropium vs. salmeterol	$\Delta_{TIO vs. placebo} QALY = 0,045$ / $\Delta_{TIO vs. placebo}$ koszt = 900\$. Wskaźnik efektywności kosztów: 20 000\$/QALY zyskane. $\Delta_{SAL vs. placebo} QALY = 0,030$ / $\Delta_{SAL vs. placebo}$ koszt = 1 119\$. Wskaźnik efektywności kosztów: 37 300\$/QALY zyskane.						
						Tiotropium vs. ipratropium	$\Delta_{TIO vs. IPR} QALY = 0,036$						
Oba 2009 [33]	USA	Model Markowa	Płatnika / Koszty: 3% Efekty: 3%	3-letni	Pacjenci z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim przebiegiem POChP. Średni wiek: 65 lat Odsetek mężczyzn: 76%	Salmeterol, fluticasone, SFC <sup>d</sup> , placebo	Placebo	Salmeterol	Fluticasone	SFC			
							Koszty całkowite [\$]	2 780	5 832	6 927	9 598		
							QALY	1,444	1,498	1,510	1,575		
Oostenbrink 2005 [41]	Holandia, Kanada	Model Markowa	Narodowe go systemu zdrowia	1-roczy	Pacjenci z POChP, w stanie względnie stabilnym, z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem choroby (klasyfikacja GOLD), z FEV <sub>1</sub> ≤ 65% w 1. sekundzie oraz FEV <sub>1</sub> / FVC <sup>2</sup> ≤ 0,7	Tiotropium vs. ipratropium, salmeterol lub placebo	Tiotropium		Salmeterol		Ipratropium		
							Quality adjusted life months	8,42		8,17		8,11	
							Koszty całkowite [€]	1 760 Holandia	1 309 Kanada	1 802 Holandia	1 306 Kanada	1 930 Holandia	1 307 Kanada
Price 2011 [42]	Niemcy	Model Markowa	Narodowe go	3-letni	Pacjenci z umiarkowanym,	Indacaterol vs.	Indacaterol		Tiotropium				
							Koszty całkowite [€]		2 067		2 415		

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne			
			systemu zdrowia / Koszty: 3% Efekty: 3%		ciężkim i bardzo ciężkim przebiegiem POChP. Średni wiek: 63,6 roku	tiotropium lub salmeterol	QALY	2,13	2,12	
								Indacaterol	Salmeterol	
							Koszty całkowite [€]	2 043	2 179	
							QALY	2,13	2,12	
								Indacaterol 150µg	Tiotropium 18µg	
							Koszty całkowite [€]	4 534	4 781	
							QALY	2,158	2,150	
			Narodowe go systemu zdrowia / Koszty: 3,5% Efekty: 3,5%	3-letni	Pacjenci z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim przebiegiem POChP	Indacaterol vs. tiotropium lub salmeterol		Indacaterol 150µg	Salmeterol 2x50µg	
Price 2013 [43]	UK	Model Markowa					Koszty całkowite [€]	4 583	4 692	
							QALY	2,158	2,149	
								Indacaterol 300µg	Tiotropium 18µg	
							Koszty całkowite [€]	4 501	4 760	
							QALY	2,162	2,151	
			Narodowe go systemu zdrowia / Koszty: 6% Efekty: 6%	5-letni	Pacjenci z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim przebiegiem POChP	Indacaterol, tiotropium, salmeterol	QALY	Tiotropium 3,15	Salmeterol 3,02	Ipratropium 3,00
Rutten-van Molken 2007 [44]	Hiszpania	Model Markowa					Koszty całkowite [€]	6 424	5 869	5 181
Spencer 2005	Kanada	Model	Narodowe	25-letni	Pacjenci z POChP,	Salmeterol+flut	Koszty inkrementalne	QALY	ICER (\$ Can/QALY)	

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne		
[36]		Markowa	go systemu zdrowia / Koszty: 5% Efekty 5%		średni wiek: 63,5 roku	icasone propionate + uniwersalna terapia vs. placebo+uniwersalna terapia	9 365	0,13	74 887
van den Boom 2001 [62]	Holandia	Model nieliniowy	-	-	Pacjenci z symptomami POChP	Fluticasone propionate vs. placebo	Fluticasone Propionate		Placebo
							Koszty bezpośrednie [\$]	400	49
							Koszty całkowite	625	811
							QALY uzyskane w pierwszym roku	0,0120	-0,0150
							Koszty inkrementalne [\$] / 100 osób	35 100 <sup>f</sup>	
							QALY / 100 osób	2,70	
							QALY (kolejne lata)	4,60	
Zaniolo 2012 [63]	Włochy	Model Markowa	Narodowe go systemu zdrowia Koszty: 3,5% Efekty: 3,5%	dożywotni	Pacjenci z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim przebiegiem POChP, średni wiek: 70,3 roku odsetek mężczyzn: 73%	Tiotropium bromide + uniwersalna terapia vs. uniwersalna terapia <sup>g</sup>	Tiotropium		Uniwersalna terapia
							LY/pacjent	8,04	7,54
							QALY/pacjent	4,34	3,92
							Zaostrzenia/pacjent	9,33	10,12
							Koszty całkowite [€] / pacjent	33 484	30 127
Sun 2011 [37]	USA	Model Markowa	Płatnika Koszty: 3% Efakty:	5-letni/30-letni (dożywotni)	Pacjenci z ciężkim i bardzo ciężkim przebiegiem POChP	Roflumilast/tiotropium vs. tiotropium	Tiotropium (horyzont 5-letni / 30-letni)		Roflumilast/tiotropium (horyzont 5-letni / 30-letni)
							LY	3,837/7,987	3,842/8,076

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne				
			3%				QALY	2,361/4,688	2,438/4,934		
							Koszty całkowite [\$]	138 991/309 424	140 217/313 444		
							\$/LY	NA	220 673/45 040		
							\$/QALY	NA	15 815/16 351		
							Koszty całkowite [\$]				
							BFC	FSC			
Roberts 2011 [64]	USA	Analiza kosztów w oparciu o badanie retrospektywne, badano różnice między grupami (test t-studenta, test chi-kwadrat)	Ubezpieczyciela	-	Pacjenci w wieku ≥40, z POChP, którzy byli z tego powodu hospitalizowani, mieli wizytę w przychodni itp., w ciągu ostatnich 6 miesięcy nie byli leczeni terapią BFC ani FSC.	Budesonide/formoterol fumarate dihydrate (BFC) vs. fluticasone propionate/salmeterol (FSC)	1 680,30	2 563			
							Placebo	Ipratropium bromide	Formoterol (12 µg)	Formoterol (24 µg)	
Hogan 2003 [65]	USA	Analiza kosztów	-	-	Pacjenci z POChP	Formoterol vs. ipratropium bromide vs. placebo	Koszty [\$]	38,93	76,34	214,91	418,92
							FEV <sub>1</sub>	1,290	1,427	1,513	1,484
							ICER [\$] / FEV <sub>1</sub>	30,18	53,50	142,04	282,29
							Jakość życia <sup>h</sup>	1,5	1,1	6,6	4,8
Lofdahl 2005 [66]	Szwecja	Analiza w oparciu o dane dotyczące efektywno	Płatnika	-	Pacjenci z objawami POChP od co najmniej 2 lat, (stopień GOLD III lub IV), wiek ≥ 40 lat	Budesonide/formoterol vs. budesonide vs.	Budesonide/formoterol vs. placebo	Budesonide/formoterol vs. budesonide	Budesonide/formoterol vs. formoterol		

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne			
		ści klinicznej				formoterol vs. placebo	Liczba zaostrzeń wymagająca interwencji medycznej / pacjenta / rok	0,76	0,86	0,75
							Średnia FEV <sub>1</sub> <sup>i</sup>	114,09	111,34	105,36
							SGRQ, średnia różnica	-7,46	-4,46	-3,33

- a) Paczko-rok to liczba paczek papierosów dziennie pomnożona przez lata palenia
- b) FVC – forced vital capacity
- c) NSZ – Narodowy System Zdrowia
- d) SFC – Salmeterol + Fluticasone
- e) Policzone względem kolejnej najmniej skutecznej i najmniej kosztownej strategii
- f) Wczesne leczenie, tylko koszty bezpośrednie
- g) Krótko- i długo-działający wziewni beta-agoniści, doustne i wziewne kortykosteroidy, ksantyny i inne (leki wykrztuśne, leukotrieny, receptory adrenergiczne, terapia tlenowa itp.)
- h) Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SGRQ
- i) Różnica między średnią FEV<sub>1</sub> podczas stosowania terapii budesonide/formoterol i średnią FEV<sub>1</sub> podczas stosowania terapii alternatywnej. Wartość 114,9 oznacza wzrost wartości o 14,09%.

### 17.3.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

Aby zidentyfikować wartości użyteczności wśród pacjentów z POChP w zależności od ich stanu klinicznego w sposób systematyczny przeszukano następujące bazy danych medycznych:

- • MEDLINE (przez Pubmed),
- • ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research),
- • CEAR (Cost-Effectiveness Analyses Registry),
- • DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects).

Dodatkowo zdecydowano się przeszukać zasoby Internetu. Informacji dotyczących wartości użyteczności u pacjentów z POChP poszukiwano również w referencjach do publikacji odnalezionych modeli ekonomicznych dotyczących pacjentów z populacji docelowej.

W celu odnalezienia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w pierwszej kolejności zidentyfikowano główne terminy związane z analizowaną jednostką chorobową, oraz pojęcia stosowane w ocenie jakości życia. Przeprowadzono przeszukanie zasobów Internetu celem odnalezienia nazw kwestionariuszy stosowanych w ocenie jakości życia pacjentów z POChP. Kolejnym krokiem było zaprojektowanie odpowiedniej strategii. Kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 101).

**Tabela 101.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja ze zdiagnozowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.</li> <li>• Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu.</li> <li>• Badanie przeprowadzone w populacji rasy białej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię.</li> <li>• Jakość życia uwzględniona w badaniu, jako pierwszorzędowy punkt końcowy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących jakości życia.</li> <li>• Skale oceny jakości życia charakterystyczne dla jednostki chorobowej – specjalizowane.</li> <li>• Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu.</li> </ul>

Dodatkowo, aby przeszukanie uwzględniało publikacje, w których ocena jakości życia jest istotnym punktem końcowym przeprowadzonych badań lub przeglądów, zdecydowano się zawęzić obszar poszukiwań do tytułów i abstraktów. Wykorzystano strategię wyszukiwania doniesień naukowych łączącą słowa kluczowe dla analizowanego problemu z zawężeniem do badań przeprowadzonych w populacji ludzi.

Zaprojektowaną strategię wyszukiwania, wraz z liczbą wyszukanych rekordów dla uwzględnionych słów kluczowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 102). Przeszukanie przeprowadzono dnia 24.09.2014 roku.

**Tabela 102.**  
**Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z POChP w bazie Medline**

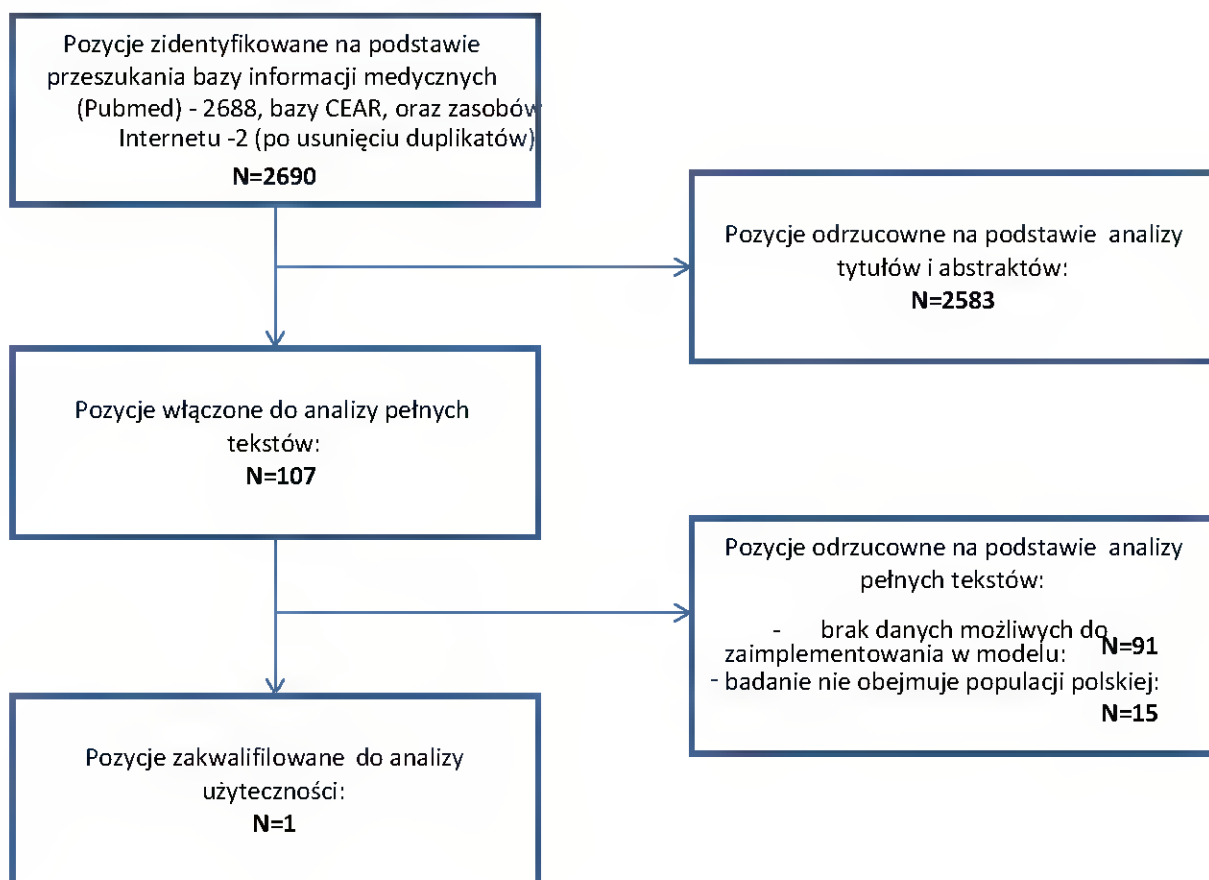
Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych rekordów
#1	COPD	56931
#2	"chronic obstructive pulmonary disease"	37332
#3	"chronic obstructive lung disease"	2983
#4	"chronic obstructive airway disease"	255
#5	"chronic airflow limitation"	312
#6	"chronic obstructive respiratory disease"	61
#7	(((((COPD) OR "chronic obstructive pulmonary disease") OR "chronic obstructive lung disease") OR "chronic obstructive airway disease") OR "chronic airflow limitation") OR "chronic obstructive respiratory disease"	58425
#8	utilities	4300
#9	utility	121675
#10	"quality of life"	196523
#11	((utilities) OR utility) OR "quality of life"	316009
#12	(((((COPD) OR "chronic obstructive pulmonary disease") OR "chronic obstructive lung disease") OR "chronic obstructive airway disease") OR "chronic airflow limitation") OR "chronic obstructive respiratory disease")) AND (((utilities) OR utility) OR "quality of life") Filters: Abstract; Publication date from 2000/01/01 to 2014/09/24; Humans; Field: Title/Abstract	2688

Po weryfikacji na poziomie abstraktów, do dalszej analizy włączono 113 publikacji w postaci pełnych tekstów.

Poniżej zamieszczono schemat włączania publikacji do analizy.



**Rysunek 3**  
**Schemat włączania publikacji do analizy użyteczności**



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 2690 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych uwzględniając przyjęte kryteria włączenia. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 107 publikacji.

Analiza przeprowadzana w warunkach polskich powinna opierać się na wyznaczonych polskich wartościach użyteczności jeśli takie są dostępne, dlatego przy selekcji publikacji w oparciu o pełne teksty ograniczono się do wyboru badań przeprowadzonych w populacji polskiej. W wyniku analizy pełnych tekstów 91 publikacji wykluczono z dalszej analizy. Tylko jedna z pozostałych 16 analiz spełniających kryteria włączenia przeprowadzona została w warunkach polskich. Do analizy przyjęto zatem wartości z powyższego badania: Boros 2012 [22] przeprowadzonego w populacji polskiej. Szczegółowe opis badania zamieszczono w rozdziale 3.4.

W tabeli poniżej (Tabela 103) przedstawiono publikacje wraz z powodem ich odrzucenia.

**Tabela 103.**  
**Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia - POChP**

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Ansari 2012 [67]	Kwestionariusz SQRG w zależności od liczby zaostrzeń
2	Antoniu 2010 [68]	przeгляд - metodyka
3	Antonelli-Incalzi 2009 [69]	Grupa pacjentów starszych - średnia wieku 72 lata
4	Arne 2009 [70]	pojedyncza wartość dla pacjentów z POChP bez związku z nasileniem choroby
5	Balcells 2010 [71]	Kwestionariusz SGRQ
6	Bartziokas 2011 [72]	Kwestionariusz SGRQ
7	Blinderman 2009 [73]	Kwestionariusz FACID
8	Borge 2011 [74]	Brak danych - skupienie na ocenie bólu
9	Braido 2011 [75]	Kwestionariusz PGWBI
10	Bridevaux 2008 [76]	Wartości całych domen PCS i MCS w zależności od stanu 1, 2-4 GOLD - nie ma wyszczególnionych w zależności od FEV
11	Briggs 2010 [34]	Analiza ekonomiczna
12	Burgel 2013 [77]	Kwestionariusz SGRQ
13	Cope 2012 [78]	Kwestionariusz SGRQ
14	DiBonaventura 2012 [79]	Wartości całych domen PCS i MCS - brak zależności od ciężkości POChP
15	Eisner 2009 [80]	Ograniczenie populacji badanej
16	Esteban 2009 [81]	SF-36 ale tylko w zależności od liczby hospitalizacji
17	Feldman 2013 [82]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
18	Fletcher 2011 [83]	Ciężkość mierzona: MRC dyspnoea scale
19	Garcia-Rio 2010 [84]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
20	Groneberg-Kloft 2007 [85]	Podane tylko zmiany utility w zależności od terapii, brak wartości bazowych
21	Haave 2006 [86]	Badana zależność pomiędzy różnymi kwestionariuszami
22	Han 2011 [87]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
23	Hesselink 2006 [88]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
24	Heyworth 2009 [89]	Badano wpływ liczby schorzeń przewlekłych na jakość życia
25	Jansen 2011 [90]	Ogólna jakość zmierzona dla 105 pacjentów z POChP niezależnie od ciężkości
26	Kaplan 2010 [91]	Kwestionariusz SGRQ
27	Gartlehner 2006 [92]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
28	Karner 2012 [93]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
29	Katsura 2007 [94]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
30	Kennedy 2013 [95]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
31	Kuhl 2008 [96]	Nie ma podziału na ciężkość POChP, brak danych, które można uwzględnić w analizie
32	Marin 2011 [97]	Kwestionariusz SGRQ
33	Martin 2008 [98]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
34	McKenna 2012 [99]	Porównanie "odczucia" w różnych państwach, brak danych, które można wykorzystać w analizie
35	Miravittles 2011 [100]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
36	Morice 2010 [101]	Kwestionariusz SGRQ
37	Moy 2009 [102]	Publikacja metodyczna
38	Niesink 2007 [103]	Przegląd dotyczący wpływu stosowanej opieki nad przewlekle chorymi na POChP - nie ma danych, które można by wykorzystać w analizie
39	Alemayehu 2002 [104]	Porównanie dwóch kwestionariuszy specjalizowanych
40	Alvarez-Mon 2005 [105]	Kwestionariusz SGRQ
41	Brusasco 2003 [106]	Kwestionariusz SGRQ
42	Calverley 2003 [107]	Kwestionariusz SGRQ
43	Curtis 2003 [108]	Metodyka
44	Donohue 2002 [109]	Kwestionariusz SGRQ
45	Ferrer 2002 [110]	Kwestionariusz SGRQ
46	Gigliotti 2002 [111]	Metodyka
47	Jacobs 2001 [112]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
48	Jones 2002 [113]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
49	Miravittles 2004 [114]	Kwestionariusz SGRQ
50	Nannini 2004 [115]	Kwestionariusz SGRQ
51	Omachi 2013 [116]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
52	Orbon 2005 [117]	Kwestionariusz CRQ
53	Pakhale 2012 [118]	Kwestionariusz SGRQ
54	Pickard 2008 [119]	Metodyka
55	Rabe 2005 [120]	Kwestionariusz SGRQ
56	Reardon 2006 [121]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
57	Rivera-Fernandez 2006 [122]	Kwestionariusz Apache
58	Rodrigo 2012 [123]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
59	McGlone 2006 [124]	Kwestionariusz SGRQ
60	Sanchez 2008 [125]	Kwestionariusz SGRQ
61	Santo Tomas 2004 [126]	Metodyka
62	Scharloo 2007 [127]	Kwestionariusz specjalizowany
63	Seemungal 2009 [128]	Opisowe, nie ma wartości jakości życia
64	Spencer 2011 [129]	Przegląd, podana poprawa lub pogorszenie
65	Stahl 2003 [130]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
66	Stavem 2000 [131]	Ogólna jakość zmierzona dla pacjentów z POChP niezależnie od ciężkości
67	Sundh 2012 [132]	Kwestionariusz CCQ
68	Szafrański 2003 [133]	Porównanie terapii - jedynie zmiany

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
69	Tonnel 2008 [134]	Kwestionariusz SGRQ
70	Tonnel 2011 [135]	Kwestionariusz SGRQ
71	Troosters 2010 [136]	Kwestionariusz SGRQ
72	Tsiligianni 2011 [137]	Kwestionariusz SGRQ
73	Uijen 2012 [138]	Kwestionariusz CRQ
74	Valero 2009 [139]	Kwestionariusz SGRQ
75	van Stel 2003 [140]	Kwestionariusz QoLRIQ
76	Voll-Aanerud 2008 [141]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
77	Weatherall 2009 [142]	Kwestionariusz SGRQ
78	Wijnhoven 2001 [143]	Inny kwestionariusz (na razie nie bierzemy, jeśli są badania gdzie są kwestionariusze SF36 i inne niespecjalizowane)
79	Wijnhoven 2003 [143]	Kwestionariusz QoL-RIQ
80	Wildman 2009 [144]	Kwestionariusz AQ-20
81	Wyrwich 2003 [145]	Metodyka
82	Wyrwich 2005 [146]	Metodyka
83	Wyrwich 2007 [147]	Metodyka
84	Yang 2012 [148]	Kwestionariusz SGRQ, pokazane jedynie różnice
85	Yohannes 2007 [149]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
86	Zwar 2012 [150]	Terapia nie włączona do przeszukania
87	Sundh 2011 [151]	Kwestionariusz CCQ
88	Yorgancioglu 2010 [152]	Kwestionariusz SGRQ
89	Maleki-Yazdi 2007 [153]	Kwestionariusz SGRQ
90	Weldam 2013 [154]	Kwestionariusz CCQ
91	Bąk-Drabik 2010 [155]	Badaniem objęto zbyt małą grupę osób
92	Carrasco Garrido 2006 [156]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
93	Domingo-Salvany 2002 [157]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
94	Esteban 2006 [158]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
95	Jones 2011 [159]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
96	Jones 2012 [160]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
97	Menn 2010 [161]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
98	Miravittles 2002 [162]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
99	Pickard 2011 [163]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
100	Rutten-van Molken 2006 [164]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
101	Stahl 2005 [165]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
102	Starkie 2011 [166]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
103	Szende 2009 [167]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
104	van Manen 2001 [168]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
105	van Manen 2003 [169]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej
106	Vincken 2002 [170]	Badanie nie obejmuje populacji polskiej