

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Colobreathe[®]
(kolistymetat sodowy)
w leczeniu przewlekłych zakażeń
płuc wywołanych przez
Pseudomonas aeruginosa
u pacjentów z mukowiscydozą
w wieku ≥ 6 lat
– analiza ekonomiczna

Kraków, sierpień 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	6
1. Analiza minimalizacji kosztów.....	8
1.1. Metodyka	8
1.1.1. Cel analizy.....	8
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	8
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	9
1.1.4. Perspektywa	10
1.1.5. Horyzont czasowy.....	10
1.1.6. Dyskontowanie	10
1.1.7. Technika analityczna	10
1.2. Model decyzyjny.....	11
1.2.1. Opis modelu.....	11
1.2.2. Główne założenia modelu.....	12
1.2.3. Walidacja modelu.....	12
1.3. Parametry modelu.....	13
1.3.1. Dane dotyczące efektywności klinicznej.....	13
1.3.2. Dane dotyczące dawkowania	15
1.3.3. Dane dotyczące kosztów.....	15
1.3.4. Koszty wnioskowanej technologii medycznej	16
1.3.5. Koszty refundowanych antybiotyków stosowanych w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą	18
1.3.6. Koszty dodatkowe – koszty podania leków	19
1.3.7. Koszty monitorowania leczenia	19
1.3.8. Proponowany instrument dzielenia ryzyka.....	20
1.3.9. Compliance	21
1.3.10. Użyteczności	22
1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	23
1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	25
1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)	27
1.7. Wyniki analizy.....	29
1.7.1. Analiza podstawowa	29
1.7.2. Analiza wrażliwości.....	30
1.8. Przegląd analiz ekonomicznych.....	34

1.9.	Ograniczenia analizy.....	35
1.10.	Dyskusja i wnioski.....	36
2.	Załączniki.....	37
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	37
2.1.1.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....</i>	<i>39</i>
2.1.2.	<i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.....</i>	<i>40</i>
2.2.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	41
2.2.1.	<i>Diagram wyszukiwania użyteczności.....</i>	<i>43</i>
2.2.2.	<i>Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....</i>	<i>44</i>
2.3.	Konsultacje eksperckie.....	45
2.4.	Ceny leków uwzględnionych w analizie.....	48
3.	Piśmiennictwo.....	49
4.	Spis tabel.....	55
5.	Spis Wykresów i diagramów.....	57

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Metodyka analizy • Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych i obliczeń
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i analiza danych do modelu • Zbieranie danych kosztowych • Budowa modelu • Wykonanie obliczeń • Opracowanie dokumentu • Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych/użyteczności stanów zdrowia
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stano­wisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: 27 sierpnia 2015 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Actavis Polska Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych – AOTMiT)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. Cost-Minimisation Analysis)
PICO	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes)
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. Cost-Utility Ratio)
DD	Dzienna dawka (ang. daily dose)
DDD	Zdefiniowana dzienna dawka (ang. defined daily dose)
DPI	Inhalator suchego proszku (ang. dry powder inhaler)
FEV ₁	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PDD	dobowa dawka przepisywana (PDD, ang. Prescribed Daily Dose)
persp.	perspektywa
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
µg	mikrogram (równy 0,000001 g)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w postaci proszku do inhalacji, stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 6 lat, zgodnie z zaleceniem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego [4] w porównaniu do kolistyny oraz tobramycyny podawanych w nebulizacji.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Actavis Polska*.

Metodyka i założenia

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Colobreathe® 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, kapsułki twarde, zawierający kolistymetat sodowy (kolistyna DPI) – cykliczny antybiotyk polipeptydowy pochodzący ze szczepu *Bacillus polymyxa var. colistinus* i należący do grupy polimyksyn.

Pojedyncze opakowanie produktu leczniczego Colobreathe® zawiera 56 kapsułek wraz z inhalatorem proszkowym (Turbospin®).

W analizie ekonomicznej rozważano pacjentów kwalifikujących się do stosowania produktu leczniczego Colobreathe® (kolistymetat sodowy). Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparat Colobreathe® wskazany jest w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą, w wieku 6 lat i powyżej [4].

Technologiami opcjonalnymi dla analizowanej interwencji były: kolistyna w nebulizacji oraz tobramycyna w nebulizacji.

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Colobreathe® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimisation Analysis). Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach uwzględnionych metod leczenia o porównywalnej skuteczności klinicznej. Powyższe koszty przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Horyzont czasowy został określony na podstawie badania włączonego do analizy efektywności klinicznej [61].

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). Rozważono koszty leczenia przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą z udziałem uwzględnionych w analizie antybiotyków. Założono, że produkt leczniczy Colobreathe® po wprowadzeniu refundacji utworzy nową grupę limitową jako produkt zawierający kolistynę w inhalatorze DPI. Oprócz kosztów porównywanych antybiotyków w analizie uwzględniono także koszty związane z zakupem i dezynfekcją nebulizatora (koszty podania leku) oraz koszty monitorowania pacjentów z populacji docelowej stosujących rozważane w analizie leki.

Współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 70,7% dla pacjentów stosujących antybiotyki w nebulizacji oraz 66,7% dla pacjentów stosujących kolistynę w DPI (produkt leczniczy Colobreathe®). Powyższe wartości zaczerpnięto z raportu *Tappenden 2013* [72].

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez modyfikację wartości parametrów wpływających na wyniki inkrementalne.

Wyniki analizy

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt stosowania produktu leczniczego Colobreathe® jest wyższy od kosztu stosowania tobramycyny w nebulizacji oraz wyższy od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej.

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe® są wyższe

Colobreathe (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

- [REDAKTOWANE] 1 678 PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania tobramycyny w nebulizacji,
- [REDAKTOWANE] / 14 678 PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

Z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe® są wyższe

- [REDAKTOWANE] 1 445 PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania tobramycyny w nebulizacji,
- [REDAKTOWANE] / 14 388 PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

Należy jednak pamiętać, iż kolistymetaz sodowy w postaci suchego proszku do inhalacji (produkt leczniczy Colobreathe®) jest bardziej preferowaną formą leczenia w porównaniu z kolistyną w nebulizacji. Zgodnie z opinią eksperta medycznego systematyczność i regularność stosowania leku w przystępnej postaci, jaką ma Colobreathe® powinno przełożyć się na dobry efekt leczenia, a co za tym idzie poprawę jakości życia pacjentów.

1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Colobreathe® (kolistymetat sodowy) w postaci proszku do inhalacji, stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę w wieku ≥ 6 lat, zgodnie z zaleceniem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego [4] w porównaniu do kolistyny oraz tobramycyny podawanych w nebulizacji.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Actavis Polska*.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Colobreathe® w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimisation Analysis). Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została *Analizą efektywności klinicznej* [61]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. population), interwencję (ang. intervention), technologie opcjonalne (ang. comparators), efekty zdrowotne (ang. outcomes).

Populacja (P)

Populacja docelowa w niniejszej analizie została określona zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Colobreathe® jako populacja pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez bakterię *Pseudomonas aeruginosa*. Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji [61].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Colobreathe® 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, kapsułki twarde (kolistyna DPI).

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest kolistymetat sodowy (kolistyna) – cykliczny antybiotyk polipeptydowy pochodzący ze szczepu *Bacillus polymyxa var. colistinus* i należący do grupy polimyksyn [4]. Jest on dostępny w postaci kapsułek zawierających proszek do inhalacji. Kapsułki Colobreathe® przeznaczone są jedynie do użytku wraz z inhalatorem proszkowym (Turbospin®) [4].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Colobreathe® należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania środków przeciwbakteryjnych. Zalecane dawkowanie leku u dorosłych to jedna kapsułka wziewnie dwa razy na dobę (przerwa pomiędzy przyjmowaniem dawek powinna być jak najbardziej zbliżona do 12 godzin) [4]. Te same zalecenia dotyczą również dzieci w wieku lat 6 i starszych [4].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. [9]) preparat Colobreathe® nie jest obecnie refundowany.

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

W analizie założono wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Colobreathe® w ramach wykazu refundowanych leków (Obwieszczenie Ministra Zdrowia): *A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń w ramach nowej grupy limitowej.*

Komparator (C)

Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również opinię eksperta medycznego oraz formę podania leku (nebulizacja, DPI), zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leku ze środków publicznych w Polsce, specyfikę problemu zdrowotnego, a także stopień wykorzystania leku (dane NFZ), jako ostateczne komparatory do analiz HTA dla kolistyny DPI (Colobreathe®) wybrano: kolistynę w nebulizacji oraz tobramycynę w nebulizacji.

Poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych argumentów przemawiających za przyjęciem wskazanych terapii jako komparatorów. Szczegółowe uzasadnienie wraz z opisem komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [62].

Tabela 1. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem

Komparator	Uzasadnienie
Kolistyna w nebulizacji	<ul style="list-style-type: none"> • refundowana w sprzedaży aptecznej w Polsce we wnioskowanym wskazaniu; • stosowana w analizowanym wskazaniu (na podstawie danych z ChPL); • rekomendowana w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu; • rekomendowana przez zagraniczne agencje HTA w przedmiotowym wskazaniu; • właściwy komparator na podstawie opinii eksperta medycznego; • najczęściej stosowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu (duży stopień wykorzystania - na podstawie danych NFZ)
Tobramycyna w nebulizacji	<ul style="list-style-type: none"> • refundowana w Polsce w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą" ICD-10 E 84, u chorych z opornością lub nietolerancją kolistyny; • stosowana w analizowanym wskazaniu (na podstawie danych z ChPL); • rekomendowana w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu; • rekomendowana przez zagraniczne agencje HTA w przedmiotowym wskazaniu; • właściwy komparator na podstawie opinii eksperta medycznego

Należy również podkreślić, iż wybrane powyżej komparatory mogą zostać zastąpione (na podstawie opinii eksperta medycznego) przez nową interwencję tj. kolistymetat sodowy DPI (preparat Colobreathe®).

Efekty Zdrowotne (O)

Analizę minimalizacji kosztów poprzedziło przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej kolistymetatu sodowego (kolistyny) w postaci proszku do inhalacji (produkt leczniczy Colobreathe®) stosowanego w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej ocenianą technologię medyczną cechuje zbliżona skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa we wnioskowanym wskazaniu co interwencje alternatywne [61].

Wynikiem przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach ww. technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytyczne HTA [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [61].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [3].

1.1.5. Horyzont czasowy

W charakterystyce analizowanego produktu leczniczego nie zdefiniowano optymalnej długości terapii. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto horyzont czasowy określony na podstawie badania włączonego do analizy efektywności klinicznej [5] wynoszący 24 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości dla porównania kolistyna DPI vs kolistyna w nebulizacji rozważono dodatkowo horyzont o długości 4 tygodni.

Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczający, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów.

1.1.6. Dyskontowanie

W związku z przyjętym horyzontem czasowym nie przekraczającym roku w analizie nie przeprowadzono dyskontowania kosztów (zgodnie z §5 ust. 7 *Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań* [3]).

1.1.7. Technika analityczna

W ramach analizy ekonomicznej porównującej produkt leczniczy Colobreathe® zarówno z kolistyną w nebulizacji, jak i tobramycyną w nebulizacji w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach ww. technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej.

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej ocenianą technologię medyczną cechuje zbliżona skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa we wnioskowanym wskazaniu co interwencji alternatywne.

Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [3]

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* [3], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Dla porównania kolistyna w DPI vs tobramycyna w nebulizacji nie zachodzą powyższe okoliczności, gdyż zidentyfikowano badanie kliniczne *FREEDOM 2013* (publikacja *Schuster 2013* [8]) dowodzące wyższości analizowanej interwencji nad technologią medyczną stanowiącą komparator. W ww. próbie klinicznej wśród analizowanych punktów końcowych oceniano jakość życia pacjentów po 4 tygodniach leczenia. Otrzymany wynik dla parametru wyrażającego obciążenie terapią jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. W związku z powyższym należy stwierdzić, że dla powyższego porównania udowodniono wyższość (rozumianą jako przewaga w ww. domenie jakości życia) technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną.

Dla porównania kolistyna w DPI vs kolistyna w nebulizacji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [2] (brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości technologii ocenianej (produkt leczniczy Colobreathe®) nad technologią opcjonalną (kolistyna w nebulizacji) dotychczas refundowaną i stosowaną we wnioskowanym wskazaniu) stąd analiza ekonomiczna zawiera:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Colobreathe®), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1, nie jest wyższy od współczynnika, o których mowa w punkcie 2.

Wyniki analizy zarówno podstawowej jak i wrażliwości odnoszące się do współczynników koszt/efekt (CUR) zamieszczono w rozdziale 1.7.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach prostej analizy wrażliwości.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono prosty model (arkusz kalkulacyjny *Microsoft® Office Excel®*) pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (analiza minimalizacji kosztów, CMA) w modelu uwzględniono jedynie koszty różniące. W oszacowaniach dotyczących zużycia zasobów dodatkowych wykorzystano informacje uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertem medycznym [redacted] Stanowisko eksperta

w sprawie uwzględnionych w analizie parametrów zastało dołączone do niniejszej analizy (patrz załącznik, rozdział 2.3).

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- jako technologię opcjonalną względem kolistyny w DPI (produkt leczniczy Colobreathe®) wybrano tobramycynę w nebulizacji (produkty lecznicze Bramitob® i Tobi®) oraz kolistynę w nebulizacji (produkt leczniczy Colistin TZF®);
- z powodu braku różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji zastosowano technikę minimalizacji kosztów,
- w analizie podstawowej przyjęto 24-tygodniowy horyzont czasowy oparty o czas trwania badania klinicznego *FREEDOM 2013* [8],
- w ramach analizy podstawowej dzienne zużycie porównywanych interwencji oszacowano zgodnie z zalecanym dawkowaniem opisanym w charakterystykach rozważanych leków [5, 6, 7],
- w ramach analizy podstawowej przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 70,7% dla pacjentów stosujących antybiotyki w nebulizacji oraz 66,7% dla pacjentów stosujących kolistynę w DPI (produkt leczniczy Colobreathe®) – wartości na podstawie raportu *Tappenden 2013* [72];
- w oszacowaniach uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie – koszty leków, koszty ich podania oraz koszty monitorowania leczenia chorych,
- nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, ponieważ mają one charakter przejściowy (związane są z formą podawania antybiotyku) oraz dla większości pacjentów są jedynie uciążliwe [4],
- ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza roku, nie uwzględniono dyskontowania kosztów,
- uwzględniając wymogi art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* [2] oraz *Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań* [3] przeprowadzono dodatkowe oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych technologii medycznych co wymagało przeprowadzenia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej.

1.2.3. Walidacja modelu

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Dane dotyczące efektywności klinicznej

Porównanie kolistyna DPI (produkt leczniczy Colobreathe®) vs tobramycyna w nebulizacji

Celem badania *FREEDOM 2013* (Schuster 2013 [8]; publikacja *Tappenden 2013* [72]) była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa kolistymetazu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji (kolistyny DPI) z tobramycyną w nebulizacji w 6-miesięcznym (24 tygodnie) okresie leczenia i obserwacji.

W analizie ekonomicznej wzięto pod uwagę następujące efekty zdrowotne istotne z perspektywy procesu terapeutycznego: ocena funkcji płuc (zmiana FEV₁% wartości należnej, FVC), ocena zaostrzeń oraz dodatkowa antybiotykoterapia antypseudomonalna [61].

Tabela 2. Zmiana odsetka wartości należnej FEV₁ (FEV₁% w.n.) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej – badanie *FREEDOM 2013* [8]

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD z log) FEV ₁ % w.n. [^]	Skorygowana różnica średnich zmian w %, (95% CI)	GRADE
ITT LOCF					
<i>FREEDOM 2013 (II A)</i>	kolistyna DPI	183	0,964 (0,1994)	-0,97 (-2,74; 0,86)	wysoka
	tobramycyna	190	0,986 (0,1898)		
ITT completers					
<i>FREEDOM 2013 (II A)</i>	kolistyna DPI	153	0,988 (0,1916)	-0,29 (-2,21; 1,71)	średnia
	tobramycyna	171	0,993 (0,1913)		
PP LOCF					
<i>FREEDOM 2013 (II A)</i>	kolistyna DPI	141	0,974 (0,2040)	-1,10 (-3,07; 0,96)	średnia
	tobramycyna	157	0,997 (0,1957)		
PP completers					
<i>FREEDOM 2013 (II A)</i>	kolistyna DPI	120	0,997 (0,1992)	-0,56 (-2,70; 1,70)	średnia
	tobramycyna	141	1,005 (0,1967)		

Tabela 3. Średnia wraz z obliczoną przez autorów skorygowaną różnicą średnich zmian FVC w 24 tyg. – badanie *FREEDOM 2013* [8]

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD) FVC w litrach		Skorygowana różnica średnich zmian FVC w litrach (95% CI)	P	GRADE
			T0	Tk			
ITT LOCF							
<i>FREEDOM 2013 (II A)</i>	kolistyna DPI	183	2,52 (1,044)	2,51 (1,034)	0,01 (-0,09; 0,10)	0,886	wysoka
	tobramycyna	191	2,49 (0,973)	2,51 (0,999)			
PP LOCF							
<i>FREEDOM 2013 (II A)</i>	kolistyna DPI	141	2,46 (1,043)	2,46 (1,007)	-0,02 (-0,12; 0,08)	0,697	średnia
	tobramycyna	157	2,46 (0,980)	2,50 (1,014)			

W badaniu *FREEDOM 2013* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi ramionami terapeutycznymi w zmianie wartości należnej FEV₁% oraz w skorygowanych różnicach średnich zmian FVC w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej. Zatem obie analizowane interwencje są porównywalne względem oceny funkcji płuc analizowanej w 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 4. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaostżenia w 24 tyg. okresie obserwacji – badanie *FREEDOM 2013* [8]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
Ogółem					
<i>FREEDOM 2013</i> (II A)	kolistyna DPI	183	69 (37,70)	0,94 (0,62; 1,42)	wysoka
	tobramycyna	191	75 (39,27)		

Względem wystąpienia zaostżeń ogółem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. W badaniu *FREEDOM 2013* oceniano również czas do wystąpienia pierwszego zaostżenia, jednak obliczone różnice średnich końcowych czasu do wystąpienia pierwszego zaostżenia w populacji pacjentów z zaostżeniami nie wykazały znamienności statystycznej.

Tabela 5. Liczba i odsetki pacjentów, u których zastosowano dodatkową antybiotykoterapię w 24 tyg. okresie obserwacji – badanie *FREEDOM 2013* [8]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	GRADE
<i>FREEDOM 2013</i> (II A)	kolistyna DPI	183	92 (50,27)	1,28 (0,81; 2,00)	wysoka
	tobramycyna	191	96 (50,26)		

Obliczony iloraz szans zastosowania dodatkowej antybiotykoterapii nie wykazuje znamienności statystycznej. Autorzy badania przedstawili również dane odnośnie czasu do zastosowania pierwszej dodatkowej antybiotykoterapii antypseudomonalnej oraz czasu trwania dodatkowej antybiotykoterapii, jednak wyniki te nie są znamienne statystycznie i świadczą o porównywalnej skuteczności analizowanych grup terapeutycznych.

Porównanie kolistyna DPI (produkt leczniczy Colobreathe®) vs kolistyna w nebulizacji

Celem badania *COLO/DPI/02/05* była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności kolistymetazu sodowego w postaci suchego proszku do inhalacji podawanego za pomocą inhalatora Turbospin® w porównaniu z kolistyną do nebulizacji w populacji pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zakażeniem płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* (wyniki zostały opublikowane w postaci posteru zawierającego jedynie część danych, wobec czego w analizie wykorzystano dodatkowo informacje zamieszczone m.in. w przeglądzie systematycznym *NHS Tappenden 2013* [72]).

W analizie ekonomicznej wzięto pod uwagę następujące efekty zdrowotne istotne z perspektywy procesu terapeutycznego: ocena funkcji płuc, w tym zmiana FEV₁% wartości należnej oraz zmiana FVC [61].

Tabela 6. Różnica średnich zmian należnej wartości FEV₁% dla porównania po 4 tyg. leczenia w odniesieniu do wartości wyjściowych - badanie *COLO/DPI/02/05*.

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana w odniesieniu do baseliene	Różnica średnich zmian [%], (SE)	p	GRADE
<i>COLO/DPI/02/05</i>	kolistyna DPI	16	bd	-3,01 (8,01)	ns	średnia
	kolistyna w nebulizacji	16				

W badaniu *COLO/DPI/02/05* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianie wartości należnej FEV₁% oraz w zmianie wartości FVC po 4 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości wyjściowych pomiędzy porównywanymi ramionami terapeutycznymi po 4 tygodniach leczenia [61].

Ponadto przeprowadzona analiza porównawcza [61] wykazała, iż brak jest znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowaną interwencją, a komparatorem (kolistyna w nebulizacji) w zakresie zmiany wartości należnej FEV₁% dla 4-tygodniowego okresu obserwacji.

1.3.2. Dane dotyczące dawkowania

W poniższej tabeli przedstawiono zastosowany w analizie schemat dawkowania uwzględnionych antybiotyków, zgodny z opisami zawartymi w charakterystykach produktów leczniczych Colobreathe® [4], Bramitob® [6], Tobi® [7], Colistin TZF® [5], zapisami programu lekowego *Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą* (Załącznik B.27. do Obwieszczenia [9]) oraz dawkowaniem w badaniach klinicznych [61].

Tabela 7. Dawkowanie kolistyny w DPI, kolistyny w nebulizacji i tobramycyny w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą (w wieku ≥ 6 lat)

Substancja czynna (produkt leczniczy)	Zawartość opakowania	Dawkowanie/ schemat leczenia	Liczba dziennych dawek w opakowaniu
Kolistyna (produkt leczniczy Colobreathe® 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, kapsułki twarde)	56 kapsulek twardek	Jedna kapsułka dwa razy na dobę	28
Kolistyna w nebulizacji (produkt leczniczy Colistin TZF®)	20 fiolek	Od 1 mln do 2 mln j.m. dwa razy na dobę (w analizie zastosowano wartość średnią równą 3 mln j.m. na dobę).	6,67
Tobramycyna (produkty lecznicze Bramitob®, Tobi®)	56 pojemników/a mpułek	Zawartość jednego pojemnika (300 mg) dwa razy na dobę (600 mg/dobę) przez 28 dni. Po 28 dniach leczenia tobramycyną, preparat należy odstawić na okres następnym 28 dni (28 dni leczenia na przemian z 28-dniowymi przerwami w podawaniu leku).	28*

*w kalkulacjach przyjęto wielkość DDD, która dla tobramycyny wynosi 300 mg [79], a więc jest dwa razy niższa od zalecanego dawkowania. Powyższe podejście pozwoliło uniknąć podziału horyzontu na naprzemienne cykle aktywnego leczenia oraz przerwy w leczeniu.

1.3.3. Dane dotyczące kosztów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt leczenia z udziałem produktu leczniczego Colobreathe®;
- koszt terapii z udziałem kolistyny i tobramycyny stosowanych w postaci nebulizacji (produkty lecznicze Colistin TZF®, Bramitob®, Tobi®)
- koszty związane z zakupem i dezynfekcją nebulizatora (koszty podania leku);
- koszty monitorowania pacjentów z populacji docelowej stosujących rozważane w analizie leki.

W analizie nie uwzględniono innych kosztów związanych z terapią chorych na mukowiscydozę z przewlekłym zakażeniem płuc (pominięto m. in. koszty leczenia zaostrzeń choroby), gdyż wobec braku różnic w efektach terapeutycznych, nie stanowiłyby one kosztów różniących.

Pacjenci z mukowiscydozą podlegający antybiotykoterapii z powodu przewlekłego zakażenia *P. aeruginosa* doznają dużej liczby zdarzeń niepożądanych (*Tappenden 2013* [72]). Na podstawie badań włączonych do raportu HTA [72] określono rodzaje zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem preparatu

Colobreathe®, których częstość występowania wśród pacjentów poddanych badaniu była w sposób statystycznie istotny wyższa, niż częstość występowania związana ze stosowaniem poszczególnych komparatorów. Określone powyżej zdarzenia niepożądane to: kaszel, podrażnienia gardła, zaburzenia smaku i zaburzenia związane z układem oddechowym. Są to często spotykane reakcje pacjentów rozpoczynających terapię z użyciem suchego proszku do inhalacji (*Konstan 2011 [77]*).

W niniejszej analizie nie uwzględniono jednak kosztów leczenia opisanych wyżej zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie badań klinicznych, ponieważ zdarzenia te występowały głównie podczas pierwszych 4 tygodni trwania badania (*Goldman 2013 [76]*) i wiążą się ze stopniową adaptacją pacjenta do nowej formy podawania antybiotyku [77] (wykresy obrazujące zmianę częstości raportowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w analizie klinicznej [61] – rycina 1; przedstawione dane wyraźnie wskazują, że zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem kolistyny DPI pojawiają się w pierwszym miesiącu terapii i mają charakter przemijający). Ponadto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Colobreathe® [4] dla większości pacjentów objawy te są jedynie uciążliwe, a kaszel zmniejsza się po pewnym okresie stosowania produktu (sytuacja powinna się ustabilizować mniej więcej po miesiącu) i pacjenci powinni nadal stosować leczenie.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. [9]. W przypadku tobramycyny przedstawiono również koszt efektywny tj. średni rzeczywisty koszt z perspektywy NFZ skalkulowany na podstawie danych NFZ o wielkości kwoty refundacji (Komunikaty DGL). W wariancie analizy bez RSS uwzględniono cenę tobramycyny z Obwieszczenia [9], natomiast w wariancie z RSS zastosowano cenę efektywną. Pozostałe warianty rozważono w analizie wrażliwości. W odniesieniu do kolistyny stosowanej w postaci nebulizacji koszt zaczerpnięty z Obwieszczenia jest taki sam jak koszt skalkulowany w oparciu o dane DGL, a zatem przyjęto jednakowy jej koszt w wariancie bez i z RSS.

Koszt monitorowania leczenia wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [64] oraz Zarządzenie nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [63].

W oszacowaniach kosztów dodatkowych wykorzystano informacje uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertem medycznym.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu. Szczegółowych kalkulacji dokonano w pomocniczym arkuszu programu MS Office Excel®, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.

1.3.4. Koszty wnioskowanej technologii medycznej

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Colobreathe® 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, kapsułki twarde wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Colobreathe® z ceną zbytu netto na poziomie [REDACTED] za opakowanie jednostkowe zawierające 56 kapsułek twardych, które wystarczają na 4 tygodnie korzystania oraz jeden inhalator proszkowy Turbospin® [4]. Ponadto wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Colobreathe®. W związku z powyższym, w sytuacji wprowadzenia wnioskowanych warunków refundacji, cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

Colobreathe® zostaną wyznaczone zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* [2]. Na podstawie prognoz producenta przyjęto, że lek będzie refundowany od stycznia 2016 roku.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyliczenia dotyczące składowych kosztu produktu leczniczego Colobreathe®. Szczegóły obliczeń zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym (plik *Colobreathe_CMA_BIA.xlsm*).

Tabela 8. Wyznaczenie ceny detalicznej brutto, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Colobreathe®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Colobreathe 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, kapsułki twarde
Zawartość opakowania jednostkowego	56 kapsułek twardych oraz 1 inhalator proszkowy (TurboSpin®)
Liczba PDD/ opakowanie jednostkowe ¹	28
Cena zbytu netto	██████████
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	██████████
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) ²	██████████
Czy lek stanowi podstawę limitu? ⁴	tak
Marża detaliczna/ opakowanie jednostkowe ³	██████████
Cena detaliczna ⁴ (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną)	██████████
Wysokość limitu finansowania ⁵	██████████
Czy lek stosowany jest dłużej niż 30 dni?	tak (lek stosowany w chorobie przewlekłej)
Odniesienie do płacy minimalnej ⁶ (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę)	██████████
Czy miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę?	tak
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ⁷	ryczałt
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	██████████
Kwota refundacji NFZ	████████████████████

¹ zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Colobreathe® [4] zalecane jest podanie jednej kapsułki leku wzięwnie dwa razy na dobę; z uwagi na brak określonej wielkości DDD dla rozważanej substancji czynnej dalsze kalkulacje (w tym kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności) dokonano przy założeniu jednej dawki leczniczej (2 kapsułki) dobowo (art. 15 ust. 14 *Ustawy o refundacji* [2]);

² zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 *Ustawy o refundacji* [2];

³ zgodnie z zapisami art. 7 ust. 4 *Ustawy o refundacji* [2];

⁴ przy założeniu utworzenia odrębnej grupy limitowej,

⁵ zgodnie z zapisami art. 15 ust. 9 *Ustawy o refundacji* [2];

⁶ wysokość minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. wynosi 1 750 PLN [65];

⁷ zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 *Ustawy o refundacji* [2].

W kalkulacjach uwzględniono koszt dziennej terapii z udziałem produktu leczniczego Colobreathe® przyjęty w odniesieniu do leczenia przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą (dawkowanie leku opisano w rozdziale 1.3.2).

Tabela 9. Koszty leczenia z udziałem produktu leczniczego Colobreathe®

Parametr	Liczba kapsułek w opakowaniu	Liczba dziennych dawek w opakowaniu	Koszt dziennej terapii [PLN]	
			perspektywa NFZ	perspektywa wspólna
Colobreathe 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji, kapsułki twarde	56	28		

1.3.5. Koszty refundowanych antybiotyków stosowanych w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą

W niniejszej analizie uwzględniono koszty antybiotyków zawierających substancje czynne kolistyna (kolistymetaz sodowy) oraz tobramycyna stosowanych w długotrwałym leczeniu przewlekłego zakażenia płuc u pacjentów z mukowiscydozą.

Koszty produktów leczniczych z grupy limitowej 106.0, *Antybiotyki peptydowe – kolistyna* oraz koszty antybiotykoterapii lekami dostępnymi w programie lekowym *Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)* oszacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku [9]. W przypadku tobramycyny przedstawiono również koszt efektywny tj. średni rzeczywisty koszt z perspektywy NFZ skalkulowany na podstawie danych NFZ o wielkości kwoty refundacji (Komunikaty DGL) [48-59].

Podstawę obliczeń kosztów terapii z udziałem danej substancji czynnej stanowił jej koszt za dzienną dawkę leku (dawkowanie opisano w rozdziale 1.3.2). W przypadku tobramycyny zastosowano średni koszt za DD ważony udziałami opakowań produktów leczniczych Bramitob® i Tobi® w ich łącznej sprzedaży w okresie ostatnich 12 miesięcy (czerwiec 2014 r. – maj 2015 r.). Udziały poszczególnych preparatów oszacowano przy wykorzystaniu danych z załączników do Komunikatów DGL [48-59].

W poniższych tabelach przedstawiono skalkulowane koszty za dzienną dawkę substancji czynnych kolistyna i tobramycyna (dawkowanie opisano w rozdziale 1.3.2). Szczegółowe obliczenia znajdują się w dołączonym kalkulatorze (plik *Colobreathe_BIA_CMA.xlsm*). Aktualny stan finansowania rozważanych w analizie produktów leczniczych zamieszczono w załączniku (patrz Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 10. Koszty leczenia z udziałem kolistyny i tobramycyny w nebulizacji (dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [9])

Substancja czynna	Preparat	Koszt za opak. [PLN]		Udział w rocznej sprzedaży substancji czynnej	Koszt za dzienną dawkę [PLN]	
		persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Kolistyna	Colistin TZF	288,26	291,46	100,00%	43,24	43,72
	Bramitob	8 731,80	8 731,80	85,83%	303,18*	303,18*
Tobramycyna	Tobi	7 019,46	7 019,46	14,17%		

*koszt za DDD wynosi 151,59 PLN

Tabela 11. Koszt leczenia z udziałem tobramycyny w nebulizacji na podstawie danych DGL

Substancja czynna	Preparat	Koszt za opak. [PLN]	Udział w rocznej sprzedaży substancji czynnej	Koszt za dzienną dawkę [PLN]
		Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ
Tobramycyna	Bramitob	4 762,96	85,83%	168,24*
	Tobi	4 394,29	14,17%	

*koszt za DDD wynosi 84,12 PLN

1.3.6. Koszty dodatkowe – koszty podania leków

W niniejszym opracowaniu przyjęto, że rozważane produkty lecznicze podawane są drogą wziewną (za pomocą odpowiedniego inhalatora/nebulizatora). Stosowanie antybiotyku wziewnie umożliwia dostarczenie leku bezpośrednio do miejsca infekcji, ograniczając jego działanie na inne tkanki i narządy.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Colobreathe® [4] kapsułki leku przeznaczone są jedynie do użytku wraz z inhalatorem proszkowym Turbospin®, który dołączony jest do opakowania. Do stosowania leków Colistin TZF®, Bramitob® i Tobi® dostępnych bez urządzenia do inhalacji potrzebne jest dodatkowe wyposażenie składające się z nebulizatora wielokrotnego użytku wraz z odpowiednim kompresorem (sprężarką). Stosowany sprzęt powinien być czysty i sprawny – nebulizator, należy utrzymywać w czystości i regularnie dezynfekować [5, 6, 7].

W niniejszej analizie założono, że wszyscy pacjenci stosujący refundowane preparaty kolistyny i tobramycyny (Colistin TZF®, Bramitob®, Tobi®) ponoszą dodatkowe koszty związane z zakupem specjalnie przystosowanego nebulizatora [redacted] (wybór rodzaju nebulizatora podyktowany opinią eksperta medycznego oraz charakterystyką produktu leczniczego Tobi® [7]) oraz jego dezynfekcją. Częstość wymiany urządzenia na nowe określono na podstawie opinii eksperta medycznego, natomiast regularność czyszczenia sprzętu do nebulizacji przyjęto zgodnie z artykułem Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą [71] oraz instrukcją obsługi nebulizatora [70].

Zestawienie kosztów i zużycie zasobów dodatkowych środków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Koszty dodatkowych zasobów

Parametr	Koszt/pacjent [PLN] Perspektywa wspólna	Zużycie	Źródła danych
Nebulizator Pari LC Plus	135,00*	[redacted]	opinia eksperta medycznego; [67, 68, 69]
Dezynfekcja sprzętu	0,72/dzień**	raz na dzień**	[70, 71]

*średni koszt skalkulowany na podstawie danych ze sklepów ze sprzętem medycznym;

**zgodnie z artykułem Polskiego Towarzystwa Walki z Mukowiscydozą [71] proces dezynfekcji powinien być wykonywany przynajmniej raz dziennie, a średni miesięczny koszt preparatu dezynfekcyjnego wynosi 22 PLN.

1.3.7. Koszty monitorowania leczenia

W ramach kosztów leczenia przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą należy uwzględnić koszty wizyt monitorujących przebieg leczenia, które są prowadzone przez lekarzy specjalistów oceniających aktualne zaawansowanie choroby i indywidualne potrzeby pacjenta. Omawiane koszty ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego (budżet NFZ), a więc są jednakowe dla obu rozważanych perspektyw.

Według stanowiska specjalisty w dziedzinie pulmonologii [redacted]

[redacted] Opierając się na opinii eksperta medycznego określono rodzaj i częstość badań kontrolnych wykonywanych w ramach wizyty u specjalisty. Wartość punktową poszczególnych świadczeń przyjęto zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (załącznik nr 5a do Zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [64]).

Tabela 13. Koszty związane z monitorowaniem leczenia pacjentów stosujących kolistynę

Procedura	Kod produktu i nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punkt. świadczenia [pkt.]	Średni koszt/ pkt. [PLN]	Zużycie/ pacjent	Źródła danych
[redacted]	5.30.00.0000015 W15 Świadczenie	5	11,13*	[redacted]	opinia eksperta

Colobreathe (kolistymetaz sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

Procedura	Kod produktu i nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punkt. świadczenia [pkt.]	Średni koszt/ pkt. [PLN]	Zużycie/ pacjent	Źródła danych
	specjalistyczne 5-go typu				medycznego, [64]
	5.30.00.0000013 W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13			
	5.30.00.0000013 W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13			

*cena punktu na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych – świadczenia w zakresie leczenia mukowiscydozy

W analizie przyjęto, że koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego *Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą* (dotyczy pacjentów stosujących tobramycynę) rozliczane będą w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą*, którego wycena punktowa zgodnie z Katalogiem ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. [63]) wynosi 13,15 punktów. Wycenę monetarną jednego punktu przyjęto na poziomie 52 PLN. W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację kosztu jednostkowego rozważanego świadczenia.

Tabela 14. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Koszt świadczenia [PLN]	Źródło danych
5.08.08.0000034	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą	13,15	683,80	[63]

Częstość badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu lekowego przyjęto zgodnie z załącznikiem B.27. *Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (ICD-10 E 84)* do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku [9].

[REDACTED]

1.3.9. Compliance

Leczenie przewlekłych zakażeń płuc z zastosowaniem antybiotyków podawanych za pomocą nebulizatora wiąże się z dużym obciążeniem dla komfortu życia pacjentów z mukowiscydozą z powodu konieczności regularnego i czasochłonnego przyjmowania leków oraz codziennej konserwacji nebulizatorów. W związku z powyższym oszacowanie stopnia, w jakim pacjenci stosują się do zaleceń lekarzy jest istotne dla obliczenia rzeczywistego zużycia omawianych leków.

Z uwagi na brak danych świadczących o stopniu stosowania się pacjentów do zaleceń dotyczących dawkowania w niniejszej analizie współczynnik *compliance* przyjęto na podstawie badań włączonych do raportu HTA *Tappenden 2013* [72]:

- na poziomie 70,7% dla pacjentów stosujących tobramycynę w nebulizacji
- na poziomie 66,7% dla pacjentów stosujących kolistynę w DPI (produkt leczniczy Colobreathe®).

Dla chorych leczonych z udziałem kolistyny w nebulizacji wartość współczynnika *compliance* przyjęto na poziomie określonym dla pacjentów stosujących tobramycynę w nebulizacji (z uwagi na ten sam sposób podania leku – nebulizacja).

Ze względu na powyższe założenia w ramach analizy wrażliwości rozważano alternatywne wartości *compliance*:

- skalkulowane na podstawie *Komunikatów DGL* [19-54], zgodnie ze wzorem:

$$C_T = \frac{L_o * L_{DDD}}{L_{ch} * 365}$$

gdzie: C_i – współczynnik *compliance* dla danej technologii, L_o – liczba opakowań danego produktu leczniczego sprzedana w określonym roku (*Komunikaty DGL* [19-54]), L_{DDD} – liczba DDD w jednym opakowaniu danego produktu leczniczego, L_{ch} – liczba chorych stosujących określony preparat w danym roku (szczegóły dotyczące wyliczenia populacji znajdują się w analizie wpływu na budżet).

Dane sprzedażowe obejmowały okres od stycznia 2012 roku do grudnia 2014 roku, w związku z czym współczynnik *compliance* oszacowano jako średnią z wartości otrzymanych dla podanych lat.

- uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertem medycznym [REDACTED]

Poniższa tabela zawiera zestawienie wartości *compliance* uwzględnionych w analizie.

Tabela 15. Rozważane w analizie wartości współczynnika *compliance*

Technologia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
		Wariant na podstawie Komunikatów DGL [19-54]	Wariant na podstawie opinii eksperta
Kolistyna w nebulizacji	70,70%	42,40%	■
Tobramycyna w nebulizacji	70,70%	64,56%	■
Kolistyna w DPI (produkt leczniczy Colobreathe®)	66,70%	-	-

1.3.10. Użyteczności

Z uwagi na fakt, iż dla porównania produkt leczniczy Colobreathe® vs kolistyna w nebulizacji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* [2] (brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości kolistyny w inhalatorze DPI nad kolistyną w nebulizacji dotychczas refundowaną i stosowaną we wnioskowanym wskazaniu) w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej (dorośli oraz dzieci w wieku co najmniej 6 lat z mukowiscydozą, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc) w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*. Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono w rozdziale 2.2 (wyszukiwanie zakończono dnia 10.07.2015 r.).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja,
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
- Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie.

W procesie selekcji poszukiwano wartości użyteczności dla pacjentów z mukowiscydozą, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*, wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE. Źródło danych w przypadku odnalezienia zarówno badania pierwotnego jak i publikacji o charakterze wtórnym bazującej na wartościach użyteczności z wyszukanego badania pierwotnego stanowiła publikacja pierwotna.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono cztery publikacje spełniające kryteria włączenia. Wśród publikacji włączonych do przeprowadzanej analizy znajduje się raport *Tappenden 2013* [72] wykonany na zlecenie *National Institute for Health Research* zawierający wartość użyteczności obliczoną w oparciu o wyniki oceny jakości życia (QoL) uzyskane w ramach badania grupy FREEDOM (COLO/DPI/02/06 [8]). Jakość życia została wyznaczona poprzez wykorzystanie kwestionariusza *Cystic Fibrosis Questionnaire Revisited* (CFQ-R) i zamieniona przy użyciu metody przeliczania wartości jakości życia na użyteczność w skali EQ-5D-Y (*Eidt-Koch 2009* [78]) dla pacjentów z mukowiscydozą cierpiących na przewlekłe zakażenie płuc *P. aeruginosa* leczonych tobramycyną w nebulizacji lub kolistyną DPI. W niniejszej analizie za podstawową użyteczność uwzględnioną w kalkulacjach współczynników koszty-użyteczność (CUR) (zarówno dla populacji osób dorosłych, jak i dzieci w wieku co najmniej 6 lat) przyjęto wartość z ww. pracy (0,68).

Drugą publikacją jest praca *Bradley 2013* [74], która zawiera wyniki ankiety EQ-5D przeprowadzonej wśród 97 osób z mukowiscydozą z Wielkiej Brytanii, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*. Wartości użyteczności przedstawiono w podziale na trzy stopnie zaostrzenia objawów choroby. W niniejszej analizie nie rozróżniano poszczególnych stadiów zakażenia, dlatego dla uzyskanych w pracy użyteczności obliczono średnią wartość użyteczności charakteryzującą całą populację docelową, ważoną liczbą chorych o danym stopniu zaostrzenia [74]. Otrzymany wynik (0,79) został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

Dwie kolejne publikacje, które włączono do niniejszej analizy (*Schechter 2013* [75] i *Tappenden 2014* [73]) mają charakter wtórny i bazują na wartościach użyteczności z pracy *Bradley 2013* [74]. Użyteczności podane w powyższych pracach uzyskano dla grup pacjentów charakteryzujących się różną wartością FEV₁ za pomocą liniowej interpolacji danych z pracy *Bradley 2013* [74].

Charakterystykę włączonych publikacji dotyczących użyteczności wraz z podaniem powodu nieuwzględnienia w analizie podstawowej zestawiono w rozdziale 2.2.2.

Ze względu na porównywalną skuteczność oraz zbliżone bezpieczeństwo kolistyny DPI i kolistyny w nebulizacji założono, że użyteczność przyjmie taką samą wartość niezależnie od stosowanego leczenia.

Tabela 16. Wyjściowe wartości użyteczności

Parametr	Wartość	Źródło
Użyteczność dla pacjenta z mukowiscydozą, u którego występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , leczonego przy pomocy kolistyny DPI lub tobramycyny w nebulizacji – analiza podstawowa	0,68	<i>Tappenden 2013</i> [72]
Użyteczność dla pacjenta z mukowiscydozą, u którego występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – analiza wrażliwości	0,79	średnia ważona na podstawie danych z <i>Bradley 2013</i> [74]

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN [66, 60].

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 119 577 PLN/QALY (3 x 39 859 PLN).

1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 17. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum	
<i>Parametry kosztowe</i>					
Koszty produktu leczniczego Colobreathe®	Tabela 8; Tabela 9	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Wielkości kwoty refundacji oraz dopłat świadczeniobiorcy mają charakter stawek urzędowych, w związku z czym nie posiadają zakresu zmienności.
Koszty kolistyny w nebulizacji	Tabela 10	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Na podstawie danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [9].
Koszt leczenia z udziałem tobramycyny dla wariantu bez RSS	Tabela 10		Tabela 11		Koszt leczenia z udziałem tobramycyny zależy od źródła danych kosztowych (cena tobramycyny na podstawie danych z obwieszczenia bądź skalkulowana na podstawie danych DGL).
Koszt leczenia z udziałem tobramycyny dla wariantu z RSS	Tabela 11		Tabela 10		
Koszty dodatkowe (koszt nebulizatora i jego dezynfekcji)	Tabela 12	koszt nebulizatora: 120 PLN koszt dezynfekcji: nie dotyczy	koszt nebulizatora: 155 PLN koszt dezynfekcji: nie dotyczy	koszt nebulizatora: 155 PLN koszt dezynfekcji: nie dotyczy	Na podstawie danych ze sklepow ze sprzętem medycznym [68, 69] przyjęto minimalny i maksymalny koszt zakupu nebulizatora.
Koszty monitorowania leczenia	Tabela 13, Tabela 14	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Na podstawie Zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [64] oraz Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. [63].
<i>Użyteczności stanów zdrowia</i>					
Użyteczność dla pacjenta z mukowiscydozą, u którego występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,68	Nie dotyczy	0,79	Nie dotyczy	W analizie podstawowej przyjęto wartość z raportu HTA <i>Tapperten 2013</i> [72]. W analizie wrażliwości zastosowano wartość skalkulowaną na podstawie badania <i>Bradley 2013</i> [74]. Należy mieć na uwadze, iż ze względu na brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy kolistyną w DPI a kolistyną w nebulizacji, w szacunkach dotyczących współczynników CUR, efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu interwencji niezależnie od zastosowanej wartości użyteczności.
<i>Pozostałe parametry</i>					

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum	
Dawkowanie antybiotyków	Tabela 7	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Dawkowanie zgodne z charakterystykami produktów leczniczych Colobreathe® [4], Bramitob® [6], Tobii® [7], Colistin TZE® [5] oraz zapisami programu lekowego Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą (Załącznik B.27. do Obwieszczenia [9]).
Badanie spirometryczne	■	■	■	■	
Badanie spirometryczne, badanie materiału biologicznego	■	■	■	■	
Częstość badań specjalistycznych					Częstość badań kontrolnych wykonywanych w ramach wizyty u specjalisty przyjęto w oparciu o konsultację z ekspertem klinicznym. W ramach analizy wrażliwości przyjęto wartości skrajne.
Badanie spirometryczne, badanie materiału biologicznego, rtg, morfologia, koagulogram, tranaminazy	■	■	■	■	
Perspektywa	NFZ, wspólna (pacjent+NFZ)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Perspektywa determinowana jest przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3].
Stopa dyskontowa	Koszty 0%, efekty 0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Horyzont czasowy nie przekracza roku.
Współczynnik compliance		Tabela 15			Opis przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 1.3.9.
Horyzont czasowy w modelu	24 tygodnie	4 tygodnie dla porównania kolistyna DPI vs kolistyna w nebulizacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Przyjęto, że zastosowany okres jest odpowiedni do odzwierciedlenia istotnych różnic w kosztach występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. Należy również zauważyć, że wydłużenie horyzontu nie wpłynęłoby istotnie na wnioski jakościowe płynące z analizy ekonomicznej.
Próg opłacalności	119 577 PLN/QALY	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Wartość ustalona urzędowo.

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów dla porównania kolistyna DPI (produkt leczniczy Colobreathe®) vs tobramycyna.

Tabela 18. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania kolistyna DPI (produkt leczniczy Colobreathe®) vs tobramycyna

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora	
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki z RSS)</i>						
Koszty całkowite [PLN]				100,00%	100,00%	
Koszty leku [PLN]						
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	184	315	-130			
Koszty dodatkowe [PLN]	0	0	0	0,00%	0,00%	
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)</i>						
Koszty całkowite [PLN]	19 998	18 320	1 678	100,00%	100,00%	
Koszty leku [PLN]	19 814	18 005	1 808	99,08%	99,28%	
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	184	315	-130	0,92%	1,72%	
Koszty dodatkowe [PLN]	0	0	0	0,00%	0,00%	
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki z RSS)</i>						
Koszty całkowite [PLN]				100,00%	100,00%	
Koszty leku [PLN]						
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	184	315	-130			
Koszty dodatkowe [PLN]	0	246	-246	0,00%	2,33%	
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)</i>						
Koszty całkowite [PLN]	20 011	18 566	1 445	100,00%	100,00%	
Koszty leku [PLN]	19 827	18 005	1 821	99,08%	96,98%	
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	184	315	-130	0,92%	1,70%	
Koszty dodatkowe [PLN]	0	246	-246	0,00%	1,32%	
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>						
Zmiana FEV ₁ % wartości należnej (średnia)	ITT LOCF	0,964	0,986	nie istotna statystycznie	-	-
	ITT completers	0,988	0,993	nie istotna statystycznie	-	-
	PP LOCF	0,974	0,997	nie istotna statystycznie	-	-
	PP completers	0,997	1,005	nie istotna statystycznie	-	-
Zaostrzenia ogółem [% pacjentów]	37,70	39,27	nie istotna statystycznie	-	-	
Dodatkowa antybiotykoterapia [% pacjentów]	50,27%	50,26%	nie istotna statystycznie	-	-	

W poniższych tabelach zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne (w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość – QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*) dla porównania kolistyna DPI (produkt leczniczy Colobreathe®) vs kolistyna w nebulizacji bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika CUR.

Wyniki zostały przedstawione dla przyjętego w analizie horyzontu czasowego z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) oraz wspólnej (budżet NFZ + pacjent). Z uwagi na przyjęty horyzont analizy nie dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

Tabela 19. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania kolistyna DPI (produkt leczniczy Colobreathe®) vs kolistyna w nebulizacji

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki z RSS)</i>					
Koszty całkowite [PLN]				100,00%	100,00%
Koszty leku [PLN]					
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	184	184	0		
Koszty dodatkowe [PLN]	0	0	0	0,00%	0,00%
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)</i>					
Koszty całkowite [PLN]	19 998	5 320	14 678	100,00%	100,00%
Koszty leku [PLN]	19 814	5 136	14 678	99,08%	96,53%
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	184	184	0	0,92%	3,47%
Koszty dodatkowe [PLN]	0	0	0	0,00%	0,00%
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki z RSS)</i>					
Koszty całkowite [PLN]				100,00%	100,00%
Koszty leku [PLN]					
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	184	184	0		
Koszty dodatkowe [PLN]	0	246	-246	0,00%	4,37%
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)</i>					
Koszty całkowite [PLN]	20 011	5 623	14 388	100,00%	100,00%
Koszty leku [PLN]	19 827	5 193	14 634	99,08%	92,35%
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	184	184	0	0,92%	3,28%
Koszty dodatkowe [PLN]	0	246	-246	0,00%	4,37%
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	0,3130	0,3130	0	-	-

1.7. Wyniki analizy

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Przedstawiono ponadto ceny zbytu netto poszczególnych opakowań wnioskowanego produktu leczniczego.

Wobec przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, w ramach analizy progowej należało zastosować zapisy §5 ust. 4 *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [3], tj. w ramach analizy progowej wyznaczono taką cenę zbytu netto opakowania jednostkowego leku Colobreathe® przy której różnica w kosztach stosowania preparatu Colobreathe® i odpowiedniego komparatora dla rozważanego w analizie wskazania jest równa zero.

Z uwagi na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* [2] dla porównania kolistyna DPI vs kolistyna w nebulizacji dla każdego z ramion terapeutycznych wyznaczono wartość współczynnika koszty-użyteczność (CUR, ang. *cost-utility ratio*) oraz cenę zbytu netto produktu leczniczego Colobreathe®, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii opcjonalnej.

Tabela 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania kolistyna DPI (Colobreathe®) vs tobramycyna w nebulizacji

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja (Colobreathe®)	Komparator (tobramycyna w nebulizacji)	Interwencja (Colobreathe®)	Komparator (tobramycyna w nebulizacji)
<i>wyniki z RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Progowa cena zbytu netto leku Colobreathe® [PLN]	■		■	
<i>wyniki bez RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	19 998	18 320	20 011	18 566
Koszt inkrementalny [PLN]	1 678		1 445	
Progowa cena zbytu netto leku Colobreathe® [PLN]	3 924,82		3 975,52	

Tabela 21. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania kolistyna DPI (Colobreathe®) vs kolistyna w nebulizacji

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja (Colobreathe®)	Komparator (kolistyna w nebulizacji)	Interwencja (Colobreathe®)	Komparator (kolistyna w nebulizacji)
<i>wyniki z RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekt [QALY]	0,3130	0,3130	0,3130	0,3130
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	■	■	■	■
Progowa cena zbytu netto leku Colobreathe® [PLN]	■		■	

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja (Colobreathe®)	Komparator (kolistyna w nebulizacji)	Interwencja (Colobreathe®)	Komparator (kolistyna w nebulizacji)
wyniki bez RSS				
Koszt leczenia [PLN]	19 998	5 320	20 011	5 623
Koszt inkrementalny [PLN]	14 678		14 388	
Efekt [QALY]	0,3130	0,3130	0,3130	0,3130
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	63 895	16 998	63 936	17 966
Progowa cena zbytu netto leku Colobreathe® [PLN]	1 096,06		1 158,76	

*z uwagi na brak różnicy w efektach terapii z udziałem porównywanych produktów leczniczych cena zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero jest tożsama z ceną zbytu netto, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii opcjonalnej.

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe® są wyższe

- [redacted] / 1 678 PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania tobramycyny w nebulizacji,
- [redacted] / 14 678 PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

Przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego cena progowa opakowania jednostkowego produktu leczniczego Colobreathe® wynosi:

- [redacted] / 3 924,82 PLN (z/bez RSS) – porównanie kolistyna DPI (Colobreathe®) vs tobramycyna w nebulizacji;
- [redacted] / 1 096,06 PLN (z/bez RSS) – porównanie kolistyna DPI (Colobreathe®) vs kolistyna w nebulizacji.

Z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) koszty stosowania produktu leczniczego Colobreathe® są wyższe

- [redacted] / 1 445 PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania tobramycyny w nebulizacji,
- [redacted] / 14 388 PLN (z/bez RSS) od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji.

Przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej cena progowa opakowania jednostkowego produktu leczniczego Colobreathe® wynosi:

- [redacted] / 3 975,52 PLN (z/bez RSS) – porównanie kolistyna DPI (Colobreathe®) vs tobramycyna w nebulizacji;
- [redacted] / 1 158,76 PLN (z/bez RSS) – porównanie kolistyna DPI (Colobreathe®) vs kolistyna w nebulizacji.

1.7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości, w ramach której modyfikowano wartości parametrów wpływających na wyniki inkrementalne.

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy minimalizacji kosztów:

- współczynnik *compliance*
- wartości użyteczności dla pacjentów z populacji docelowej (w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [2])

- długość horyzontu czasowego
- częstość badań specjalistycznych
- koszt zakupu nebulizatora
- dzienny koszt leczenia z udziałem tobramycyny.

Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 1.5. Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania kolistyna DPI vs kolistyna w nebulizacji – perspektywa NFZ

Wariant analizy	Perspektywa NFZ							
	Interwencja			Komparator			Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]		
z RSS								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
bez RSS								
Stan podstawowy	19 998	0,3130	63 895	5 320	0,3130	16 998	14 678,03	1 096,06
Compliance (na podstawie danych sprzedażowych DGL)	19 998	0,3130	63 895	3 264	0,3130	10 430	16 733,87	654,10
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Alternatywna użyteczność	19 998	0,3636	55 005	5 320	0,3636	14 633	14 678,03	1 096,06
Alternatywny horyzont czasowy	3 333	0,0522	63 895	887	0,0522	16 998	2 446,34	1 096,06

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

Wariant analizy	Perspektywa NFZ							
	Interwencja			Komparator			Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]		
Minimalny koszt nebulizatora	19 998	0,3130	63 895	5 320	0,3130	16 998	14 678,03	1 096,06
Maksymalny koszt nebulizatora	19 998	0,3130	63 895	5 320	0,3130	16 998	14 678,03	1 096,06
Alternatywny koszt monitorowania	20 080	0,3130	64 157	5 402	0,3130	17 260	14 678,03	1 096,06

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania kolistyna DPI vs kolistyna w nebulizacji – perspektywa wspólna

Wariant analizy	Perspektywa wspólna							
	Interwencja			Komparator			Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]		
z RSS								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
bez RSS								
Stan podstawowy	20 011	0,3130	63 936	5 623	0,3130	17 966	14 388,03	1 158,76
Compliance (na podstawie danych sprzedażowych DGL)	20 011	0,3130	63 936	3 544	0,3130	11 324	16 466,70	711,54
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Alternatywna użyteczność	20 011	0,3636	55 041	5 623	0,3636	15 466	14 388,03	1 158,76

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

Wariant analizy	Perspektywa wspólna							
	Interwencja			Komparator			Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]		
Alternatywny horyzont czasowy	3 335	0,0522	63 936	937	0,0522	17 966	2 398,01	1 158,76
Minimalny koszt nebulizatora	20 011	0,3130	63 936	5 609	0,3130	17 921	14 401,84	1 155,76
Maksymalny koszt nebulizatora	20 011	0,3130	63 936	5 641	0,3130	18 024	14 369,62	1 162,77
Alternatywny koszt monitorowania	20 093	0,3130	64 198	5 705	0,3130	18 227	14 388,03	1 158,76

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania kolistyna DPI vs tobramycyna w nebulizacji – perspektywa NFZ

Wariant analizy	Perspektywa NFZ			
	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Koszt [PLN]		
z RSS				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
bez RSS				
Stan podstawowy	19 998	18 320	1 678	3 924,82
Compliance (na podstawie danych sprzedażowych DGL)	19 998	16 758	3 241	3 584,75
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant cenowy na podstawie obwieszczenia MZ	19 998	18 320	1 678	3 924,82
Wariant cenowy na podstawie komunikatów DGL (cena rzeczywista)	19 998	10 306	9 692	2 180,74
Minimalny koszt nebulizatora	19 998	18 320	1 678	3 924,82
Maksymalny koszt nebulizatora	19 998	18 320	1 678	3 924,82
Alternatywny koszt monitorowania	20 080	18 320	1 760	3 906,98

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania kolistyna DPI vs tobramycyna w nebulizacji – perspektywa wspólna

Wariant analizy	Perspektywa wspólna			
	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Koszt [PLN]		
z RSS				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
bez RSS				
Stan podstawowy	20 011	18 566	1 445	3 975,52
Compliance (na podstawie danych sprzedażowych DGL)	20 011	17 003	3 008	3 635,45
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant cenowy na podstawie obwieszczenia MZ	20 011	18 566	1 445	3 975,52
Wariant cenowy na podstawie komunikatów DGL (cena rzeczywista)	20 011	10 552	9 459	2 231,44
Minimalny koszt nebulizatora	20 011	18 552	1 459	3 972,51
Maksymalny koszt nebulizatora	20 011	18 584	1 427	3 979,52
Alternatywny koszt monitorowania	20 093	18 566	1 527	3 957,68

Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem kolistyny DPI jest strategią droższą w porównaniu do rozważanych technologii opcjonalnych.

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Colobreathe®.

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

kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed
- The Cochrane Library
- Embase

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 06.07.2015 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. W procesie selekcji analiz ekonomicznych kierowano się następującymi kryteriami: wyszukiwano analizy ekonomiczne porównujące koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania produktu leczniczego Colobreathe® (kolistymetat sodowy w inhalatorze DPI) w rozważanej populacji docelowej; nie wprowadzono przy tym ograniczeń dotyczących technologii opcjonalnej (komparatora), kraju ani języka. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączało duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia: niezgodność ocenianej interwencji, brak oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie analizy farmakoekonomiczne [72, 73] oceniające opłacalność stosowania produktu leczniczego Colobreathe® (opis odnalezionych analiz znajduje się w rozdziale 2.1.2).

1.9. Ograniczenia analizy

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

- Wartości współczynnika *compliance* przyjęto na podstawie badania FREEDOM 2013 (publikacja Schuster 2013 [8], raport HTA [72]), zgodnie z którym stopień przestrzegania zaleconego dawkowania był nieco niższy w grupie pacjentów stosujących produkt leczniczy Colobreathe®. Biorąc pod uwagę fakt, iż w grupie kolistyny w DPI odnotowano wyższy odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie względem tego odsetka w grupie tobramycyny w nebulizacji, można wnioskować, że *compliance* dla populacji nie uwzględniającej pacjentów utraconych z badania byłby znacznie lepszy w grupie analizowanej interwencji niż w grupie komparatora. Z uwagi na powyższe, w ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywne wartości współczynnika *compliance*.
- Zużycie zasobów związane z monitorowaniem pacjentów leczonych kolistyną (w formie DPI oraz w nebulizacji) przyjęto bazując na opinii eksperta medycznego. Należy mieć jednak na uwadze, iż w ramach analizy wrażliwości rozważano alternatywne wartości, które nie wpłynęły na wnioski płynące z analizy.

1.10. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

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

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Colobreathe®. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie analizy farmakoekonomiczne oceniające opłacalność stosowania wnioskowanej technologii medycznej w populacji wskazanej we wniosku: *Tappenden 2013* [72], *Tappenden 2014* [73]. W wymienionych opracowaniach jako technikę analityczną wybrano analizę koszty-użyteczność, a wyniki przedstawiono w zależności od wariantu cenowego kolistymetatu sodowego DPI. W większości wariantów kolistyna w DPI stanowiła strategię zdominowaną.

Odniesienie do progu opłacalności

Ponieważ niniejsza analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów brak jest możliwości odniesienia się do progu opłacalności.

Wnioski końcowe

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt stosowania produktu leczniczego Colobreathe® jest wyższy od kosztu stosowania tobramycyny w nebulizacji oraz wyższy od kosztu stosowania kolistyny w nebulizacji, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jak i perspektywy wspólnej.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Colobreathe®.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 06.07.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Colistin"[Mesh]	12
2.	Colistimethate	7
3.	colobreathe	2
4.	Colistin	28
5.	"polymyxin e" OR belcomycin OR "coly mycin" OR "coly-mycin" OR colicort OR colimycin OR colimycine OR colistine OR colomycin OR colymicin OR colymycin OR multimycin OR colisticin OR totazina OR coliracin OR colistimethane OR promixin OR colistinmethanesulfonic OR methacolimycin	0
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	29

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 06.07.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Colistin"[Mesh]	2 446
2.	"colistinmethanesulfonic acid" [Supplementary Concept]	92
3.	Colistimethate OR colobreathe	217
4.	Colistin OR belcomycin OR colicort OR colimycin OR colimycine OR colistine OR colomycin OR colymicin OR colymycin OR multimycin OR colisticin OR totazina OR coliracin OR colistimethane OR promixin OR colistinmethanesulfonic OR methacolimycin	4250
5.	"polymyxin e" OR "coly-mycin" OR "coly mycin"	237
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4 357
7.	"Cystic Fibrosis"[Mesh]	29 025
8.	"Cystic Fibrosis" OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis	42 262
9.	"pancreatic fibrosis" OR "pancreas fibrosis" OR "cystic disease" OR "fibrocystic disease" OR "mckusick 21970"	3 578
10.	#7 OR #8 OR #9	45 541
11.	"Pseudomonas aeruginosa"[Mesh]	33 356
12.	"Pseudomonas aeruginosa" OR "Pseudomonas pyocyanea" OR "Bacillus aeruginosus" OR "Bacillus pyocyaneus" OR "Bacterium aeruginosum" OR "Bacterium pyocyaneum" OR "P. aeruginosa" OR "Pseudomonas polycolor" OR "Pseudomonas pyoceaneus" OR "Pseudomonas pyocyaneus" OR "P. pyocyanea"	53 826
13.	"Pseudomonas infections"[Mesh]	16 956
14.	"Pseudomonas infections" OR "Pseudomonas infection" OR "Pseudomonas aeruginosa infection"	17 526
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14	59 080

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
16.	#10 AND #15	5 590
17.	#6 AND #16	197

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 06.07.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Colistin"[Mesh]	110
2.	(Colistimethate OR colobreathe):ti,ab,kw	27
3.	(Colistin OR belcomycin OR colicort OR colimycin OR colimycine OR colistine OR colomycin OR colymicin OR colymycin OR multimycin OR colisticin OR totazina OR coliracin OR colistimethane OR promixin OR colistinmethanesulfonic OR methacolimycin):ti,ab,kw	221
4.	("polymyxin e" OR "coly-mycin" OR "coly mycin"):ti,ab,kw	40
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	255
6.	"Cystic Fibrosis"[Mesh]	1 110
7.	(mucoviscidosis OR mucoviscoidosis OR "Cystic Fibrosis"):ti,ab,kw	3 304
8.	("pancreatic fibrosis" OR "pancreas fibrosis" OR "cystic disease" OR "fibrocystic disease" OR "mckusick 21970"): ti,ab,kw	24
9.	#6 OR #7 OR #8	3 328
10.	"Pseudomonas aeruginosa"[Mesh]	313
11.	("Pseudomonas aeruginosa" OR "Pseudomonas pyocyanea" OR "Bacillus aeruginosus" OR "Bacillus pyocyaneus" OR "Bacterium aeruginosum" OR "Bacterium pyocyaneum" OR "P. aeruginosa" OR "Pseudomonas polycolor" OR "Pseudomonas pyoceaneus" OR "Pseudomonas pyocyaneus" OR "P. pyocyanea"): ti,ab,kw	1 386
12.	„Pseudomonas infections”[Mesh]	376
13.	("Pseudomonas infections" OR "Pseudomonas infection" OR "Pseudomonas aeruginosa infection"): ti,ab,kw	519
14.	#10 OR #11 OR #12 OR #13	1 521
15.	#9 AND #14	496
16.	#5 AND #15	45

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* (wyszukiwanie zakończone 06.07.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'colistin'/exp	11 722
2.	'colistimethate'/exp	710
3.	Colistimethate OR colobreathe	792
4.	Colistin OR belcomycin OR colicort OR colimycin OR colimycine OR colistine OR colomycin OR colymicin OR colymycin OR multimycin OR colisticin OR totazina OR coliracin OR colistimethane OR promixin OR colistinmethanesulfonic OR methacolimycin	12 627
5.	'polymyxin e' OR 'coly-mycin' OR 'coly mycin'	336
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	12 876
7.	'cystic fibrosis'/exp	52 435
8.	'cystic fibrosis' OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis	63 307
9.	'pancreatic fibrosis' OR 'pancreas fibrosis' OR 'cystic disease' OR	4 393

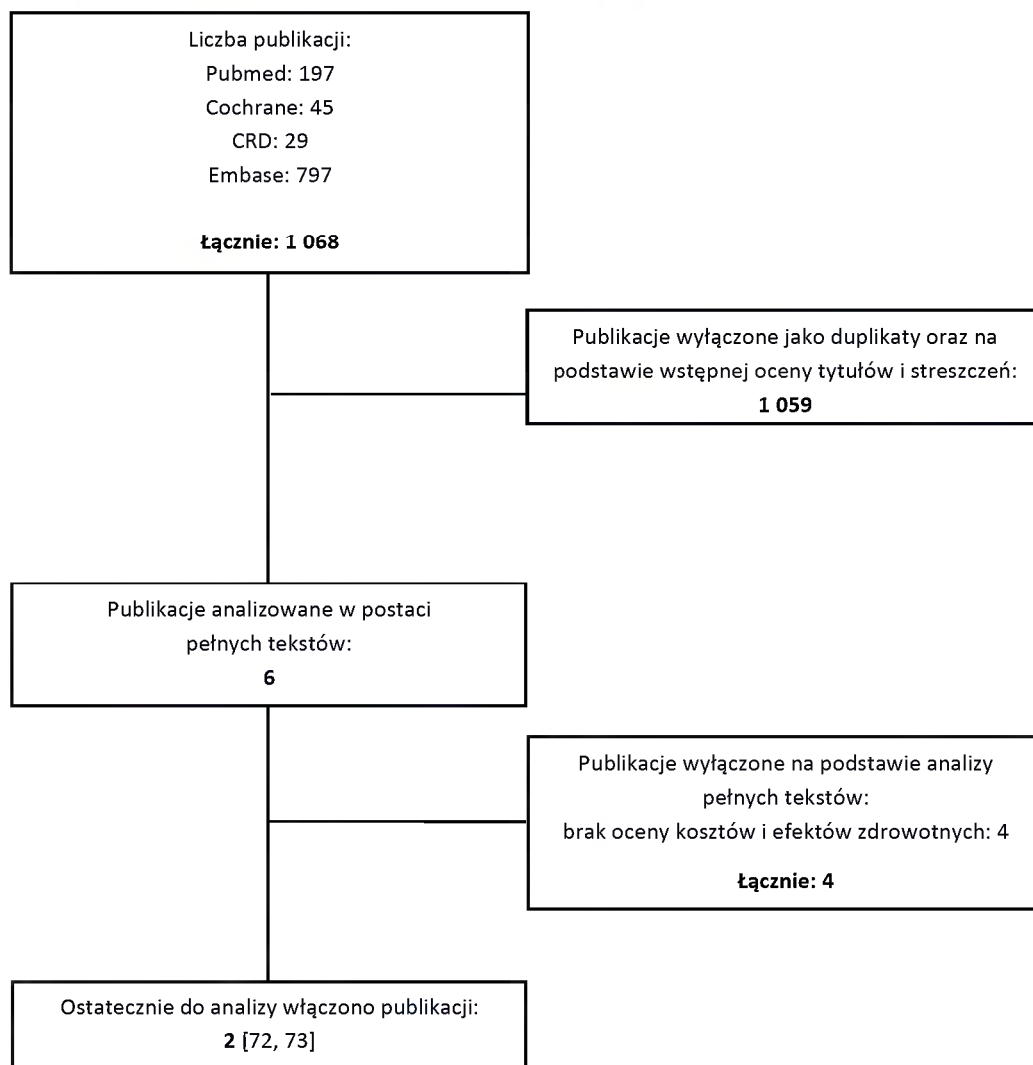
Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	'fibrocystic disease' OR 'mckusick 21970'	
10.	#7 OR #8 OR #9	66 896
11.	'pseudomonas aeruginosa'/exp	71 353
12.	'pseudomonas aeruginosa' OR 'pseudomonas pyocyanea' OR 'bacillus aeruginosus' OR 'bacillus pyocyaneus' OR 'bacterium aeruginosum' OR 'bacterium pyocyaneum' OR 'p. aeruginosa' OR 'pseudomonas polycolor' OR 'pseudomonas pyoceaneus' OR 'pseudomonas pyocyaneus' OR 'p. pyocyanea'	81 404
13.	'pseudomonas infection'/exp	4 698
14.	'pseudomonas infections' OR 'pseudomonas infection' OR 'pseudomonas aeruginosa infection'	6 113
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14	83 256
16.	#10 AND #15	8 706
17.	#6 AND #16 (subst and muko and pseudomonas)	797

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 30. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja Tappenden 2013 [72]	
Interwencje	Kolistymetaz sodowy w postaci proszku do inhalacji (DPI) vs tobramycyna w nebulizacji
Populacja	Pacjenci z mukowiscydozą, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Technika analityczna	Analiza koszty-użyteczność
Horyzont	Dożywni oraz 24 -tygodniowy (horyzont badania klinicznego)
Dyskontowanie	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych: 3,5%
Kraj	Wielka Brytania
Waluta	£
Perspektywa	Płatnika publicznego (NHS)
Składowe kosztów	Koszty interwencji porównywanych

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
	Koszty zaostrzeń Koszty związane z zakupem i dezynfekcją nebulizatora
Punkty końcowe (kliniczne)	FEV ₁ Prawdopodobieństwo zaostrzeń
Wyniki i wnioski	<p style="text-align: center;">Horyzont dożywni:</p> <p>Zastosowanie kolistymetatu sodowego DPI oznacza utratę około 0,13 QALY w porównaniu z zastosowaniem tobramycyny w nebulizacji w horyzoncie dożywnim. W zależności od wariantu cenowego kolistymetatu sodowego DPI wyniki analizy przedstawiają się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £9,11/dawka: ICUR=£126 259/QALY • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £10,60/dawka: ICUR=£23 788/QALY • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £15,98/dawka: strategia zdominowana • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £19,64/dawka: strategia zdominowana • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £21,20/dawka: strategia zdominowana • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £39,29/dawka: strategia zdominowana <p style="text-align: center;">Horyzont badania klinicznego:</p> <p>Brak różnic w zakresie uzyskanych efektów wyrażonych w postaci QALY dla porównania: kolistymetatu sodowego DPI vs tobramycyna w nebulizacji. W zależności od wariantu cenowego kolistymetatu sodowego wyniki analizy przedstawiają się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £9,11/dawka: ICUR=£276 814/QALY • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £10,60/dawka: ICUR=£49 596/QALY • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £15,98/dawka: strategia zdominowana • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £19,64/dawka: strategia zdominowana • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £21,20/dawka: strategia zdominowana • Koszt kolistymetatu sodowego DPI równy £39,29/dawka: strategia zdominowana
<i>Publikacja Tappenden 2014 [73]</i>	
Interwencje	Kolistymetatu sodowy w postaci proszku do inhalacji (DPI) vs tobramycyna w nebulizacji
Populacja	Pacjenci z mukowiscydozą, u których występuje przewlekłe zakażenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Technika analityczna	Analiza koszty-użyteczność
Horyzont	Dożywni
Dyskontowanie	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych: 3,5%
Kraj	Wielka Brytania
Waluta	£
Perspektywa	Płatnika publicznego (NHS)
Składowe kosztów	Koszty interwencji porównywanych Koszty zaostrzeń Koszty związane z zakupem i dezynfekcją nebulizatora
Punkty końcowe (kliniczne)	FEV ₁ Prawdopodobieństwo zaostrzeń
Wyniki i wnioski	<p>Zastosowanie kolistymetatu sodowego DPI oznacza utratę około 0,13 QALY w porównaniu z zastosowaniem tobramycyny w nebulizacji w horyzoncie dożywnim. W zależności od wariantu cenowego kolistymetatu sodowego DPI wyniki analizy przedstawiają się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt kolistymetatu sodowego DPI zgodny z ceną z wykazu: strategia zdominowana • Koszt kolistymetatu sodowego DPI przy uwzględnieniu PAS (ang. Patient Access Scheme): ICUR=£288 563/QALY <p>Biorąc pod uwagę próg opłacalności kosztowej i uwzględniając cenę zgodną z wykazem, kolistymetatu sodowy DPI nie stanowi dla płatnika publicznego technologii medycznej o dobrym stosunku skuteczności do ceny. Zaproponowany mechanizm PAS w istotny sposób wpływa na ekonomiczną atrakcyjność kolistymetatu sodowego DPI w porównaniu do tobramycyny w nebulizacji.</p>

2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 10.07.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Cystic Fibrosis"[Mesh]	29 032
2.	"Cystic Fibrosis" OR mucoviscidosis OR mucoviscoidosis	42 268
3.	"pancreatic fibrosis" OR "pancreas fibrosis" OR "cystic disease" OR "fibrocystic disease" OR "mckusick 21970"	3 578
4.	#1 OR #2 OR #3	45 547
5.	"Pseudomonas aeruginosa"[Mesh]	33 371
6.	"Pseudomonas aeruginosa" OR "Pseudomonas pyocyanea" OR "Bacillus aeruginosus" OR "Bacillus pyocyaneus" OR "Bacterium aeruginosum" OR "Bacterium pyocyaneum" OR "P. aeruginosa" OR "Pseudomonas polycolor" OR "Pseudomonas pyoceaneus" OR "Pseudomonas pyocyaneus" OR "P. pyocyanea"	53 849
7.	"Pseudomonas infections"[Mesh]	16 960
8.	"Pseudomonas infections" OR "Pseudomonas infection" OR "Pseudomonas aeruginosa infection"	17 530
9.	#5 OR #6 OR #7 OR #8	59 103
10.	#4 AND #9	5 593
11.	„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO	57 724
12.	QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”	347 638
13.	#11 AND #12	386 625
14.	#10 AND #13	171

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 10.07.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
1.	Cystic Fibrosis	4	18
2.	mucoviscidosis	0	0
3.	mucoviscoidosis	0	0
4.	pancreatic fibrosis	0	0
5.	pancreas fibrosis	0	0
6.	cystic disease	0	0
7.	fibrocystic disease	0	0
8.	Pseudomonas aeruginosa	3	6
9.	Pseudomonas pyocyanea	0	0
10.	Bacillus aeruginosus	0	0
11.	Bacillus pyocyaneus	0	0
12.	Bacterium aeruginosum	0	0
13.	Bacterium pyocyaneum	0	0
14.	P. aeruginosa	0	0

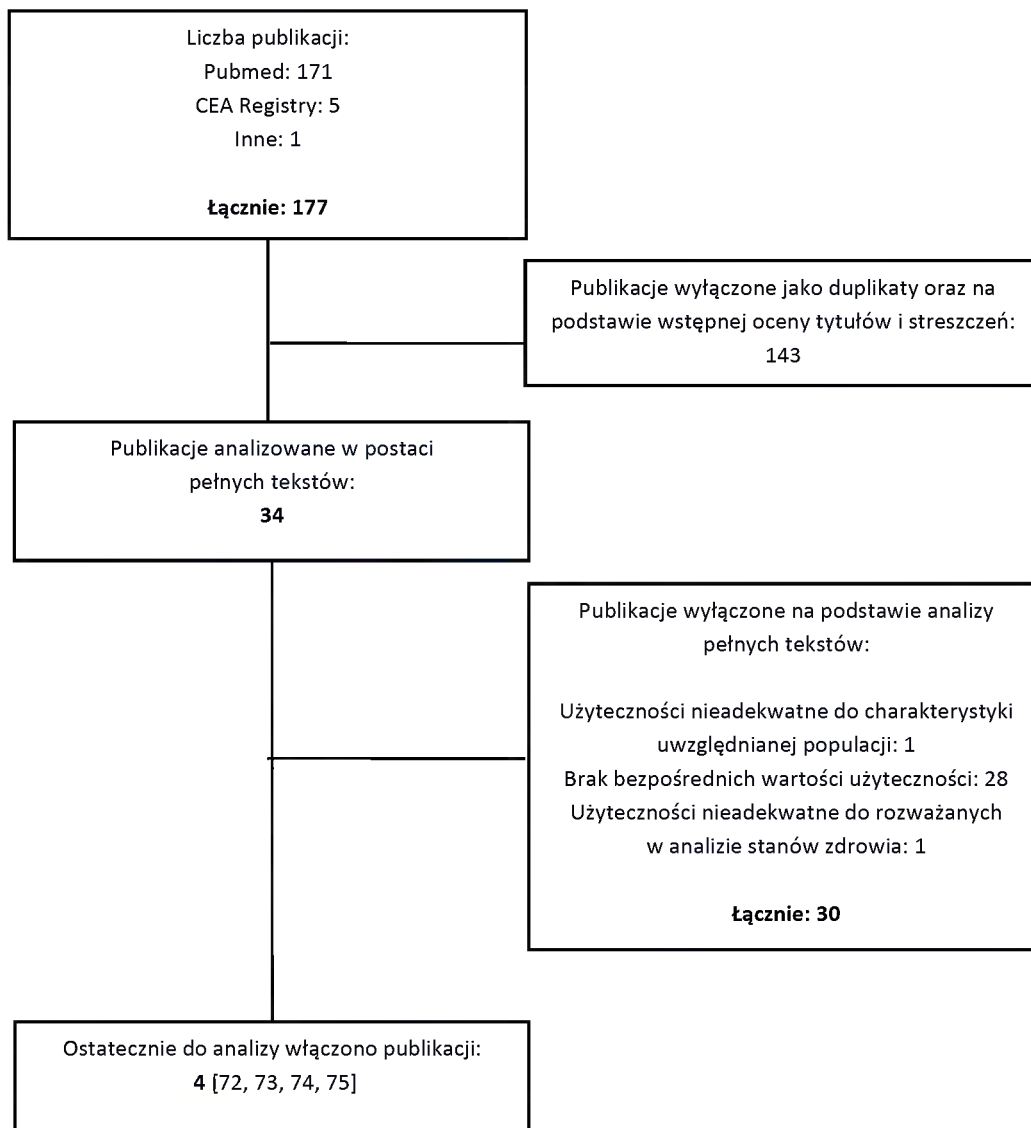
Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
15.	Pseudomonas polycolor	0	0
16.	Pseudomonas pyoceaneus	0	0
17.	Pseudomonas pyocyaneus	0	0
18.	P. pyocyanea	0	0
19.	Pseudomonas infections	0	0
20.	Pseudomonas infections	0	0
21.	Pseudomonas infection	1	3
22.	Pseudomonas aeruginosa infection	0	0

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 33. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Populacja	Wyniki (użyteczności), metoda pomiaru	Powód nieuwzględnienia w analizie podstawowej
<i>Tappenden</i> 2013 [72]	Porównanie klinicznej i ekonomicznej efektywności kolistyny i tobramycyny.	Chorzy na mukowiscydozę z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> w wieku 6 lat i powyżej	0,68 metoda: EQ-5D-Y (na podstawie wyników CFQ-R)	Nie dotyczy
<i>Bradley</i> 2013 [74]	Znalezienie stanu zdrowia i użyteczności związanych z zaostrzeniem	94 pacjentów z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> leczonych tobramycyną i	0,85, 0,79 i 0,60 dla, odpowiednio: braku, lekkich i poważnych	Użyteczności uzależnione od

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

Publikacja	Cel	Populacja	Wyniki (użyteczności), metoda pomiaru	Powód nieuwzględnienia w analizie podstawowej
	przewlekłego zakażenia <i>P. aeruginosa</i>	kolistyną Kraj przeprowadzenia badania: Wielka Brytania	objawów zaostrzenia zakażenia <i>P. aeruginosa</i> Metoda: EQ-5D	stopnia zaostrzeń. Brak użyteczności dla pacjentów leczonych kolistyną w DPI.
<i>Schechter 2015 [75]</i>	Porównanie kosztów leczenia tobramycyną i aztrenamum w postaci do nebulizacji u pacjentów zakażonych przewlekle <i>P. aeruginosa</i>	94 pacjentów z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> leczonych tobramycyną i kolistyną Kraj przeprowadzenia badania: Wielka Brytania	FEV ₁ > 70%: 0,864 FEV ₁ = 40-79%: 0,81 FEV ₁ < 40%: 0,641 Metoda: liniowa interpolacja dla danych z [74]	Badanie wtórne, przyjęte na podstawie [74]
<i>Tappenden 2014 [73]</i>	Analiza kosztów-efektywności dla tobramycyny DPI, kolistyny DPI i tobramycyny do nebulizacji w leczeniu przewlekłych zakażeń <i>P. aeruginosa</i>	94 pacjentów z przewlekłym zakażeniem <i>P. aeruginosa</i> leczonych tobramycyną i kolistyną Kraj przeprowadzenia badania: Wielka Brytania	FEV ₁ > 70%: 0,864 FEV ₁ = 40-79%: 0,81 FEV ₁ < 40%: 0,641 Metoda: na podstawie [75]	Badanie wtórne, przyjęte na podstawie [74]

2.3.Konsultacje eksperckie

Tabela 34. Wyniki konsultacji

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

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

Colobreathe (kolistymetat sodowy) w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez Pseudomonas aeruginosa u pacjentów z mukowiscydozą w wieku ≥ 6 lat – analiza ekonomiczna

The table consists of a single row with a purple header. The content of the table is completely obscured by black redaction boxes. The table structure is as follows:

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]

2.4. Ceny leków uwzględnionych w analizie

Tabela 35. Refundowane preparaty zawierające kolistynę (na podstawie [9] A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją/ Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Colistinum	Colistin TZF, proszek do sporządzania	20 fioł. s.subs.	5909990366514	106.0,	Mukowiscydoza/ pierwotna dyskineza rzęsek; zakażenia dolnych dróg oddechowych – profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza; zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza	291,46	291,46	ryczałt	3,2
	roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji.		5909990366514						
	1000000 U								

Tabela 36. Refundowane preparaty zawierające tobramycynę (na podstawie [9] B. Leki dostępne w ramach programu lekowego)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Tobramycinum	Bramitob, roztwór do nebulizacji, 300 mg/4 ml	56 poj. a 4 ml	5909990045976	1081.0,	B.27.	8 731,80	bezpłatne	0,00
	Tobi, płyn do inhalacji z nebulizatorem, 300 mg/5 ml	56 amp. a 5 ml	5909991056216	Tobramycinum	B.27.	7 019,460	bezpłatne	0,00

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Colobreathe 1 662 500 j.m. proszek do inhalacji.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Colistin TZF®
6. Charakterystyka produktu leczniczego Bramitob®
7. Charakterystyka produktu leczniczego Tobi®
8. Schuster A., Haliburn C., Doring G., Goldman M. H. for the FREEDOM Study Group. Safety, efficiency and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013;68:344-350.
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42)
10. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku do kwietnia 2011 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4518.html>; data dostępu 15.06.2015.
11. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do maja 2011 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4542.html>; data dostępu 15.06.2015.
12. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do czerwca 2011 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4572.html>; data dostępu 15.06.2015.
13. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lipca 2011 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4620.html>; data dostępu 15.06.2015.
14. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do sierpnia 2011 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4676.html>; data dostępu 15.06.2015.
15. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do września 2011 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4720.html>; data dostępu 15.06.2015.
16. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do października 2011 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4756.html>; data dostępu 15.06.2015.
17. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2011 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4793.html>; data dostępu 15.06.2015.

18. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4835.html>; data dostępu 15.06.2015.
19. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za styczeń 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4873.html>; data dostępu 15.06.2015.
20. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lutego 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4914.html>; data dostępu 15.06.2015.
21. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do marca 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4955.html>; <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4977.html>; data dostępu 15.06.2015.
22. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do kwietnia 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5012.html>; data dostępu 15.06.2015.
23. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do maja 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5047.html>; data dostępu 15.06.2015.
24. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do czerwca 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5084.html>; data dostępu 15.06.2015.
25. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lipca 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5129.html>; data dostępu 15.06.2015.
26. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do sierpnia 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5203.html>; data dostępu 15.06.2015.
27. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do września 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5252.html>; data dostępu 15.06.2015.
28. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do października 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5302.html>; data dostępu 15.06.2015.
29. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5331.html>; data dostępu 15.06.2015.
30. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2012 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl-aktualizacja-komunikatu-z-1-07-2013-r-,5537.html>; <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5514.html>; <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5371.html>; data dostępu 15.06.2015.
31. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5414.html>; data dostępu 15.06.2015.

32. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5465.html>; data dostępu 15.06.2015.
33. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do marca 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5505.html>; data dostępu 15.06.2015.
34. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do kwietnia 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5553.html>; data dostępu 15.06.2015.
35. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5619.html>; data dostępu 15.06.2015.
36. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do czerwca 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5680.html>; data dostępu 15.06.2015.
37. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lipca 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5710.html>; data dostępu 15.06.2015.
38. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do sierpnia 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5798.html>; data dostępu 15.06.2015.
39. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5850.html>; data dostępu 15.06.2015.
40. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do października 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5905.html>; data dostępu 15.06.2015.
41. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do listopada 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5951.html>; data dostępu 15.06.2015.
42. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od stycznia do grudnia 2013 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6218.html>, <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6505.html>; data dostępu 15.06.2015.
43. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci->

centrali/komunikat-dgl,6092.html; data dostępu 25.08.2015.

44. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6146.html>; data dostępu 25.08.2015.
45. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do marca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6198.html>; data dostępu 25.08.2015.
46. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do kwietnia 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6238.html>; data dostępu 25.08.2015.
47. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-maj-2014-r-,6272.html>; data dostępu 25.08.2015.
48. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do czerwca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-czerwiec-2014-r-,6307.html>; data dostępu 25.08.2015.
49. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lipca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-lipiec-2014-r-,6498.html>; data dostępu 25.08.2015.
50. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do sierpnia 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-sierpien-2014-r-,6490.html>; data dostępu 25.08.2015.
51. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-wrzesien-2014-r-,6482.html>; data dostępu 25.08.2015.
52. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do października 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6505>; data dostępu 24.03.2015.
53. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do listopada 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-listopad-2014-r-,6598.html>; data dostępu 25.08.2015.

54. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6664.html>, <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6661.html>, <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6698.html>; data dostępu 25.08.2015.
55. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do stycznia 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6674.html>, <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6665.html>; data dostępu 25.08.2015.
56. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6681.html>; data dostępu 25.08.2015.
57. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6701.html>; data dostępu 25.08.2015.
58. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do kwietnia 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6719.html>; data dostępu 25.08.2015.
59. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do maja 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html>; data dostępu: 25.08.2015.
60. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. <http://www.monitorpolski.gov.pl/mp/2014/1043/M2014000104301.pdf>.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
63. Zarządzenie nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
64. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
65. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. Dz.U. 2014 poz. 1220.

66. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. 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#>; data dostępu: 01.04.2015.
67. Sklep ze sprzętem medycznym Securanowa; https://www.securanova.com.pl/produkt/nebulizator_pari_lc_plus.php; data dostępu: 30.07.2015.
68. Sklep ze sprzętem medycznym Hornwellness; <http://www.hornwellness.pl/nebulizator-pari-lc-plus-zestaw.html>; data dostępu: 30.07.2015.
69. Sklep internetowy; <http://www.megamedia.pl/nebulizator-pari-lc-plus-z-filtrem.php?cnv=717201-8ce78398ce>; data dostępu: 30.07.2015.
70. Instrukcja obsługi nebulizatora Pari LC. http://hwg.pl/instrukcje/Nebulizator_PARI_LC.pdf; data dostępu: 30.07.2015.
71. Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą. Czyszczenie i dezynfekcja sprzętu medycznego; <http://www.ptwm.org.pl/base/czyszczenie-i-dezynfekcja-sprzetu-medycznego>; data dostępu: 30.07.2015.
72. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Carroll C, Cantrell A. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model. *Health Technology Assessment* 2013, 17 (56).
73. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Walshaw M, Taylor Ch, Brownlee K. The cost-effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *PharmacoEconomics* 2014, 32; 159-172.
74. Bradley JM, Blume SW, Balp MM, et al. Quality of life and healthcare utilisation in cystic fibrosis: a multicentre study. *Eur Respir J* 2013;41:571–7.
75. Schechter MS, Trueman D, Farquharson R, Higuchi K, Daines CL. Inhaled Aztreonam Lysine versus Inhaled Tobramycin in Cystic Fibrosis. An Economic Evaluation. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Jul;12(7):1030-8
76. Goldman MH, Scott C, Schuster A. Does persistence with inhaled dry powder antibiotic treatment improve tolerability? Poster presented at the North American Cystic Fibrosis Conference Salt Lake City, Utah, USA | October 17-19, 2013
77. Konstan M, Flume P, Kappler M, Chiran R, Higgins M, Brockhaus F. Safety, efficiency and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011;10:54-61.
78. Eidt-Koch D, Mittendorf T, Greiner W. Cross-sectional validity of the EQ-5D-Y as a generic health outcome instrument in children and adolescents with cystic fibrosis in Germany. *BMC Pediatr* 2009;9:55
79. ATC/DDD Index 2015; http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01GB01; data dostępu: 30.07.2015

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem	9
Tabela 2. Zmiana odsetka wartości należnej FEV ₁ (FEV ₁ % w.n.) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej – badanie <i>FREEDOM 2013</i> [8]	13
Tabela 3. Średnia wraz z obliczoną przez autorów skorygowaną różnicą średnich zmian FVC w 24 tyg. – badanie <i>FREEDOM 2013</i> [8]	13
Tabela 4. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia w 24 tyg. okresie obserwacji – badanie <i>FREEDOM 2013</i> [8]	14
Tabela 5. Liczba i odsetki pacjentów, u których zastosowano dodatkową antybiotykoterapię w 24 tyg. okresie obserwacji – badanie <i>FREEDOM 2013</i> [8]	14
Tabela 6. Różnica średnich zmian należnej wartości FEV ₁ % dla porównania po 4 tyg. leczenia w odniesieniu do wartości wyjściowych - badanie <i>COLO/DPI/02/05</i>	14
Tabela 7. Dawkowanie kolistyny w DPI, kolistyny w nebulizacji i tobramycyny w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą (w wieku ≥ 6 lat)	15
Tabela 8. Wyznaczenie ceny detalicznej brutto, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Colobreathe®	17
Tabela 9. Koszty leczenia z udziałem produktu leczniczego Colobreathe®	18
Tabela 10. Koszty leczenia z udziałem kolistyny i tobramycyny w nebulizacji (dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [9]) ..	18
Tabela 11. Koszt leczenia z udziałem tobramycyny w nebulizacji na podstawie danych DGL	18
Tabela 12. Koszty dodatkowych zasobów	19
Tabela 13. Koszty związane z monitorowaniem leczenia pacjentów stosujących kolistynę	19
Tabela 14. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego	20
Tabela 15. Rozważane w analizie wartości współczynnika <i>compliance</i>	22
Tabela 16. Wyjściowe wartości użyteczności	23
Tabela 17. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	25
Tabela 18. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania kolistyna DPI (produkt leczniczy Colobreathe®) vs tobramycyna	27
Tabela 19. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania kolistyna DPI (produkt leczniczy Colobreathe®) vs kolistyna w nebulizacji	28
Tabela 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania kolistyna DPI (Colobreathe®) vs tobramycyna w nebulizacji	29
Tabela 21. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania kolistyna DPI (Colobreathe®) vs kolistyna w nebulizacji	29
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania kolistyna DPI vs kolistyna w nebulizacji – perspektywa NFZ	31
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania kolistyna DPI vs kolistyna w nebulizacji – perspektywa wspólna	32
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania kolistyna DPI vs tobramycyna w nebulizacji – perspektywa NFZ	33

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania kolistyna DPI vs tobramycyna w nebulizacji – perspektywa wspólna.....	34
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 06.07.2015 r.).....	37
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 06.07.2015 r.)	37
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 06.07.2015 r.).....	38
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (wyszukiwanie zakończone 06.07.2015 r.)	38
Tabela 30. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	40
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 10.07.2015 r.)	42
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie <i>CEA Registry</i> (wyszukiwanie zakończone 10.07.2015 r.)	42
Tabela 33. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu	44
Tabela 34. Wyniki konsultacji	45
Tabela 35. Refundowane preparaty zawierające kolistynę (na podstawie [9] A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).....	48
Tabela 36. Refundowane preparaty zawierające tobramycynę (na podstawie [9] B. Leki dostępne w ramach programu lekowego).....	48

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	40
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	44