

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Analiza ekonomiczna  
glikopironiowego bromku  
(produkt leczniczy Seebri Breezhaler®)  
w podtrzymującym leczeniu  
rozszerzającym oskrzela  
u dorosłych pacjentów z przewlekłą  
obturacyjną chorobą płuc (POChP)**



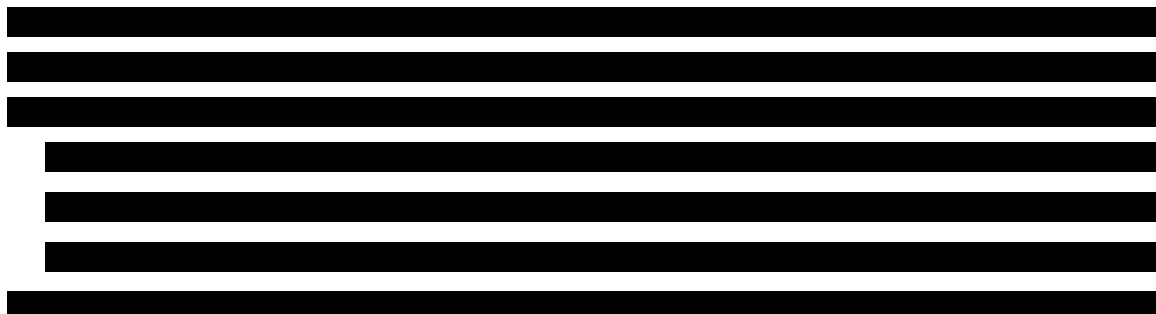
© *Copyright by* [REDACTED]








[REDACTED]  
[REDACTED]

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

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....</b>	<b>6</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW.....</b>	<b>7</b>
<b>3. STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>4. ANALIZA EKONOMICZNA GLIKOPIRONIOWEGO BROMKU W LECZENIU POChP.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1. Metodyka.....</b>	<b>12</b>
4.1.1. Cel analizy .....	12
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego .....	12
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej .....	14
4.1.4. Perspektywa .....	14
4.1.5. Horyzont czasowy.....	15
4.1.6. Dyskontowanie .....	15
4.1.7. Technika analityczna .....	15
4.1.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	16
<b>4.2. Model decyzyjny .....</b>	<b>16</b>
4.2.1. Opis modelu.....	16
4.2.2. Założenia modelu.....	19
4.2.1. Parametry modelu .....	21
4.2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	21
4.2.1.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej .....	22
4.2.1.3. Śmiertelność .....	28
4.2.1.4. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów .....	29
4.2.1.5. Wskaźnik <i>compliance</i> .....	46
4.2.1.6. Użyteczności .....	47
4.2.1.7. Zestawienie parametrów modelu .....	48
<b>4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....</b>	<b>49</b>
<b>4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność.....</b>	<b>51</b>



	
	
	
	
	
	
	
<b>5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH .....</b>	<b>76</b>
<b>6. OGRANICZENIA ANALIZY .....</b>	<b>78</b>
<b>7. DYSKUSJA I WNIOSKI .....</b>	<b>80</b>
<b>8. ZAŁĄCZNIK.....</b>	<b>84</b>
<b>8.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych .....</b>	<b>84</b>
<b>8.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....</b>	<b>89</b>
<b>8.2. Przegląd analiz ekonomicznych .....</b>	<b>90</b>
<b>8.3. Strategia wyszukiwania użyteczności.....</b>	<b>93</b>
<b>8.3.1. Diagram wyszukiwania użyteczności .....</b>	<b>96</b>
<b>8.4. Ceny punktów uwzględnionych świadczeń .....</b>	<b>97</b>
<b>8.5. Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych .....</b>	<b>97</b>
<b>8.6. Ceny leków uwzględnionych w analizie .....</b>	<b>98</b>
<b>9. SPIS TABEL .....</b>	<b>105</b>
<b>10. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>108</b>
<b>11. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>109</b>
<b>12. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>110</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: 29 maja 2013 r.

Dane kontaktowe:

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

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
DD	dzienna dawka
DDD	definiowana dzienna dawka (ang. <i>Defined Daily Dose</i> )
dGKS	doustne glikokortykosteroidy
FEV <sub>1</sub>	natężona objętość wydechowa pierwszo sekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
g	gram
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GLY	glikopironiowy bromek
GUS	Główny Urząd Statystyczny
h	godzin
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kaps.	kapsułki
l	litr
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	miligram (równy 0,001 g)
ml	mililitr
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	Polski Nowy (waluta)
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
poj.	pojemnik
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RR	iloraz częstości (ang. <i>rate ratio</i> )
■	■

QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
tabl.	tabletki
TIO	tiotropium
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
µg, mcg	mikrogram (równy 0,000001 g)



### 3. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności stosowania glikopironiowego bromku (produktu leczniczego Seebri Breezhaler®; glikopironiowy bromek; opakowanie zawierające proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 44 µg, 30 kaps. + inhalator) w podtrzymującym leczeniu

rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), w porównaniu z tiotropium.

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

#### Metodyka

Ocenę opłacalności stosowania glikopironiowego bromku w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP w porównaniu z tiotropium wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Analizę przeprowadzono w oparciu o model Markowa, z uwzględnieniem stanów chorobowych związanych z przebiegiem POChP, [REDACTED]

dane aktualne w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, a także cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej (Seebri Breezhaler®) oraz technologii opcjonalnych (tiotropium, produkt leczniczy Spiriva®).

Jednostkami efektywności w analizie koszty-użyteczność były lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem glikopironiowego bromku (o ile ma uzasadnienie technologii) w miejsce opcjonalnej (tiotropium).

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

Użyteczności dla uwzględnionych stanów zdrowotnych w modelu zaczerpnięto z publikacji włączonych do analizy na podstawie wykonanego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia. W modelu uwzględniono ponadto utratę użyteczności spowodowaną zaostrzeniami POChP.

W analizie CUA porównywano glikopironiowy bromek w dawce 50 µg (dawka inhalacyjna 44 µg) raz na dobę z tiotropium (produkt Spiriva®) w dawce 18 µg raz na dobę (GLY vs TIO).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta). W ramach analizy dodatkowej przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej uwzględniając koszty pośrednie związane z POChP.

Dane dotyczące efektywności klinicznej zaczerpnięto z badania GLOW2, włączonego do, poprzedzającej analizę ekonomiczną, analizy efektywności klinicznej. Pozostałe dane wejściowe zaczerpnięto z opublikowanych analiz ekonomicznych (*Oostenbrink 2005* [36], *Rutten-van Mülken 2007* [42]). W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy przy długości cyklu w modelu wynoszącym 12 tygodni. Uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty leków (glikopironiowy bromek, tiotropium), pozostałe koszty leczenia towarzyszącego stabilnej postaci POChP, koszty monitorowania, koszty leczenia zaostrzeń POChP. Wykorzystano polskie dane kosztowe (stan na 2013 r.). Przyjęto [REDACTED]

[Redacted text block]

medycznych oraz Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych.

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

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii

## Wyniki i wnioski końcowe

### Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## **4. ANALIZA EKONOMICZNA GLIKOPIRONIOWEGO BROMKU W LECZENIU POChP**

### **4.1. Metodyka**

#### **4.1.1. Cel analizy**

Celem opracowania jest ocena opłacalności stosowania glikopironiowego bromku (produkt leczniczy Seebri Breezhaler®; glikopironiowy bromek; opakowanie zawierające proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 44 µg, 30 kaps. + inhalator) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

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

#### **4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego**

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

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [25]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

#### ***Populacja (P)***

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (produkt leczniczy Seebri Breezhaler® [13]), komparatora [12] oraz z populacją, której dotyczy wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny.

#### ***Interwencja (I)***

Ocenianą interwencją jest glikopironiowy bromek (GLY) należący do grupy długo działających wziewnych antagonistów receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanych jako leki przeciwocholinergiczne. Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 50 mikrogram glikopironium (każda dostarczona dawka odpowiada 44 µg glikopironium) raz na dobę za pomocą inhalatora Seebri Breezhaler [13].

### **Komparator, technologia opcjonalna (C)**

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię”. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [40].

Zgodnie z wytycznymi GOLD (ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*), *American College of Physicians* oraz Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) stosowanie inhalowanych leków rozszerzających oskrzela jest główną opcją terapeutyczną w leczeniu podtrzymującym przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [19, 23, 33, 38].

Obecnie w Polsce dostępne są następujące grupy leków do stosowania wziewnego w leczeniu rozszerzającym oskrzela:

- Antycholinergiki (krótko- i długo działające),
- $\beta_2$ -mimetyki (krótko- i długo działające),
- Pochodne metyloksantyn,
- Skojarzenie krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków z lekami antycholinergicznymi w jednym inhalatorze,
- Wziewne glikokortykosteroidy,
- Skojarzenie długodziałających  $\beta_2$ -mimetyków z glikokortykosteroidami w jednym inhalatorze.

Oceniana interwencja, glikopironiowy bromek (produkt leczniczy Seebri Breezhaler®) jest długo działającym, antycholinergicznym. Innym wziewnym, długo działającym lekiem przeciwocholinergicznym jest tiotropium. Produkty lecznicze zawierające tiotropium, jako jedyne, znajdują się obecnie na wykazie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (grupa limitowa: 201.2 „Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe” [62]).

Tiotropium jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, podanie leku odbywa się w drodze inhalacji jednej kapsułki zawierającej 18  $\mu\text{g}$  raz na dobę za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler [12].

Mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu POChP adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest tiotropium.

### **Efekty zdrowotne (O)**

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie koszty-użyteczność, oceniającej skuteczność glikopironiowego bromku (jedna kapsułka o dawce 50 µg, raz dziennie) w porównaniu z tiotropium (18 µg raz dziennie), w badanej populacji chorych, przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALYs, ang. *Quality Adjusted Life Years*).

Wynikiem analizy koszty-użyteczność jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy stosowaniu interwencji zamiast komparatora w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta.

#### **4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

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

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

Niniejszą analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wcześniej przeprowadzoną analizę efektywności klinicznej [25]. Wykorzystano również dane z analizy ekonomicznej *Oostenbrink 2005* oceniającej zastosowanie leków rozkurczających oskrzela u pacjentów z POChP [36].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [40].

W analizie wykorzystano dane aktualne w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa [25], a także cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej (uzyskane od zleceniodawcy informacje o produkcie leczniczym Seebri Breezhaler®) oraz technologii opcjonalnych (tiotropium, produkt leczniczy Spiriva® [62]).

Jako próg opłacalności przyjęto zgodnie z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych wartość 105 801 PLN/QALY [40, 53].

#### **4.1.4. Perspektywa**

Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta). W ramach analizy dodatkowej przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej uwzględniając koszty pośrednie związane z POChP.

#### 4.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter POChP, w przebiegu której koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się do końca życia chorego, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przedstawiono dodatkowo wyniki w horyzoncie czasowym, zgodnym z maksymalnym okresem obserwacji w badaniu włączonym do analizy efektywności klinicznej [25], stanowiącym źródło danych klinicznych w modelu.

#### 4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono roczne dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 40]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [1]:

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

#### 4.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania GLY vs TIO w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc przeprowadzono:

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

Wybór techniki koszty-użyteczność, wynika z faktu, iż w badaniu klinicznym oceniającym skuteczność glikopironiowego bromku *GLOW2* [29], zaobserwowano istotne statystycznie różnice ryzyka wystąpienia zaostrzeń POChP w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto wpływ na jakość życia chorych na POChP jest jednym z istotnych wyników stosowania analizowanych technologii medycznych.

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

Stosowanie interwencji w warunkach badań eksperymentalnych, stanowiących źródło danych o skuteczności, nie odbiegało generalnie od warunków rzeczywistej praktyki. Długość okresu leczenia i liczebność badanych populacji w badaniu *GLOW 2* [29] pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

#### 4.1.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

#### 4.2. Model decyzyjny

##### 4.2.1. Opis modelu

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

#### 4.2.2. Założenia modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 4.2.1. Parametry modelu

### 4.2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów (rozkład wieku i płci) zaczerpnięto z badania GLOW2 włączonego do analizy efektywności klinicznej [25].

**Tabela 3**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu – średnia wieku i rozkład płci**

Porównanie	Średni wiek [lata]*	Odsetek mężczyzn [%]*
GLY vs TIO [25]	64	64

\* wartości obliczone jako średnia w grupie GLY i TIO ważona liczebnościami tych grup [25]

Wiek oraz rozkład płci był wykorzystywany w modelu do wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn naturalnych oraz do modelowania prawdopodobieństwa naturalnej progresji choroby, wyrażonej roczną utratą FEV<sub>1</sub>. Pozostałe parametry modelu były niezależne od wieku i płci chorego. W celu odzwierciedlenia rozrzutu wyników analizy wynikającego z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów, dla parametru płci pacjenta założony został *a priori* rozkład prawdopodobieństwa (64% mężczyzn, 36% kobiet). W każdym powtórzeniu model wybiera losowe wartości z zadanego rozkładu. Niepewność wynikająca ze zmienności między poszczególnymi pacjentami jest to tzw. „niepewność pierwszego rodzaju” (ang. *first order uncertainty*). Powtórzenia powyżej opisanego procesu uzyskuje się metodą symulacji indywidualnej (mikrosymulacji) *Monte Carlo*.

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

Ponieważ koszty leczenia POChP oraz użyteczności stanów zdrowia zależą od stopnia ciężkości POChP, wpływ na koszty i wyniki zdrowotne ma początkowy rozkład stopni ciężkości POChP w kohorcie modelu. Populację w badaniu GLOW2 dla glikopironiowego bromku, według kryteriów włączenia stanowili pacjenci od umiarkowanej do ciężkiej postaci POChP.

**Tabela 4**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkład stopnia ciężkości POChP**

Porównanie	GOLD 2 (umiarkowana)	GOLD 3 (ciężka)	GOLD 4 (bardzo ciężka)
GLY vs TIO [25]	63,72%*	35,52%*	0,76%*

\* wartości obliczone jako średnia w grupie GLY i TIO ważona liczebnościami tych grup [25]

W celu odzwierciedlenia rozrzutu wyników analizy wynikającego z różnic w charakterystyce wyjściowej stopni ciężkości POChP, założono *a priori* rozkład prawdopodobieństwa. W analizie przy modelowaniu wyjściowego rozkładu stopni ciężkości POChP pacjentów posłużono się zmienną

o rozkładzie *Dirichleta* (parametry rozkładu *Dirichleta*: 0, 504, 281, 6; wartości tych parametrów odpowiadają liczebnościom pacjentów w stanach zaawansowania GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4 [25]). Rozkład *Dirichleta* jest wielowymiarowym rozkładem *Beta* użytecznym, gdy dysponujemy informacjami na temat pewnej (większej niż 2) liczby prawdopodobieństw zdarzeń rozłącznych, które sumują się do jedynki (tj. prawdopodobieństwo tego, że pacjent na początku leczenia jest w stanie umiarkowanym, ciężkim lub bardzo ciężkim).

#### 4.2.1.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

##### 4.2.1.2.1 Poprawa czynności płuc

Głównym punktem końcowym dotyczącym skuteczności porównywanych interwencji w zakresie czynności płuc, ocenianym w badaniu klinicznym, była wartość FEV<sub>1</sub>. W przypadku badania GLOW2 wartości *trough* FEV<sub>1</sub> mierzono w dniu 1 oraz 12, 26 i 52 tygodniu w dwóch punktach czasowych: 23 godziny 15 minut oraz 23 godziny 45 minut.

Tabela 5  
Wartość *trough* FEV<sub>1</sub> po 24 h, 12 tyg., 26. tyg. i 52 tyg. (GLOW 2)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Różnica średnich końcowych FEV <sub>1</sub> „trough” [L] (SE*)
GLOW 2 [29]	<i>Trough</i> FEV <sub>1</sub> po 24 h	GLY	500	0,008 (0,0110) <sup>^</sup>
		TIO	245	
	<i>Trough</i> FEV <sub>1</sub> po 12 tyg.	GLY	513	0,014 (0,0165) <sup>^</sup>
		TIO	253	
	<i>Trough</i> FEV <sub>1</sub> po 26 tyg.	GLY	451	0,050 (0,0185) <sup>^</sup>
		TIO	233	
	<i>Trough</i> FEV <sub>1</sub> po 52 tyg.	GLY	416	0,019 (0,0190) <sup>^</sup>
		TIO	210	

<sup>^</sup> obliczono metodą najmniejszych kwadratów; \* SE - błąd standardowy (ang. *standard error*)

Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (GLY vs TIO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wartości *trough* FEV<sub>1</sub> w pierwszym dniu, 12. i 52. tygodniu leczenia. Natomiast uzyskana pomiędzy ocenianymi opcjami interwencyjnymi (GLY vs TIO) różnica w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej przy najniższym stężeniu leku dla 26-tygodniowego okresu leczenia jest istotna statystycznie ( $p < 0,01$ ) [25].

Z uwagi na fakt, iż poziom FEV<sub>1</sub> przekłada się bezpośrednio na stopień zaawansowania choroby oraz ze względu na strukturę skonstruowanego modelu Markowa z wyróżnionymi stopniami ciężkości POChP, bardziej użyteczną miarą poprawy czynności płuc w modelu jest prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stadiami zaawansowania choroby po pierwszym cyklu modelu. Skuteczność terapii wyraża się wówczas zakwalifikowaniem pacjentów do niższego stopnia

zaawansowania POChP w stosunku do stanu wyjściowego. W wynikach badania nie podano danych odnośnie odsetka pacjentów, u których nastąpiła poprawa czynności płuc.

Ponieważ w badaniu GLOW2 wartości FEV<sub>1</sub> w początkowym okresie leczenia w grupie GLY i TIO były porównywalne, w analizie założono jednakowe prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stadiami zaawansowania choroby w porównywanych grupach. Z uwagi na brak danych z poziomu pacjenta wykorzystano prawdopodobieństwa przejść z analizy ekonomicznej *Oostenbrink 2005* [36]. Dla porównywanych grup, wyznaczono trójwymiarową macierz prawdopodobieństw przejść między trzema stopniami zaawansowania POChP. Prawdopodobieństwa te uzyskano na podstawie danych z poziomu pacjenta z 6 badań klinicznych oceniających skuteczność tiotropium [36]. Miesięczne prawdopodobieństwa przejść przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6**  
**Miesięczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami ciężkości POChP w początkowym okresie leczenia (4 tyg.)**

Interwencja/ publikacja	Miesięczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami odpowiadającymi stopniu ciężkości POChP			
	Postać POChP	GOLD 2 (umiarkowana)	GOLD 3 (ciężka)	GOLD 4 (bardzo ciężka)
GLY, TIO /Oostenbrink 2005 [36]	Ze stanu Do stanu			
	GOLD 2 (umiarkowana)	0,957	0,040	0,003
	GOLD 3 (ciężka)	0,023	0,954	0,023
	GOLD 4 (bardzo ciężka)	0,001	0,045	0,954

Następnie miesięczne prawdopodobieństwa przejść, zaczerpnięte z analizy *Oostenbrink 2005* [36] przeskalowano na prawdopodobieństwa trzymiesięczne przy założeniu wykładniczego rozkładu ryzyka przejścia pomiędzy stadiami w czasie, zgodnie ze wzorem [8]<sup>1</sup>:

$$1 - e^{(3 \cdot \ln(1 - \text{prawdopodobieństwo przejść miesięczne}))}$$

Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7**  
**Trzymiesięczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami ciężkości POChP w początkowym okresie leczenia (12 tyg.)**

Ze stanu Do stanu	Postać POChP	GOLD 2 (umiarkowana)	GOLD 3 (ciężka)	GOLD 4 (bardzo ciężka)
GOLD 2 (umiarkowana)		dopełnienie do 1	0,115	0,009
GOLD 3 (ciężka)		0,067	dopełnienie do 1	0,067
GOLD 4 (bardzo ciężka)		0,003	0,129	dopełnienie do 1

<sup>1</sup> W analizie *Borg 2004* [8] wykorzystano wzór  $p = 1 - (1 - y)^{(t/10)}$ , gdzie  $y$  oznacza prawdopodobieństwo wyjściowe w horyzoncie  $t$  lat, natomiast  $p$  jest prawdopodobieństwem 10-letnim. W niniejszej analizie wykorzystano zależności dotyczące logarytmów:  $\ln(a^b) = b \times \ln(a)$ ,  $\exp(\ln(c)) = c$ , gdzie  $\ln$  oznacza logarytm naturalny.

Powyższe prawdopodobieństwa przejść między stanami zaawansowania POChP były wykorzystywane jedynie w pierwszym cyklu modelu, gdyż maksymalny efekt farmakoterapii uzyskuje się zazwyczaj w początkowym okresie leczenia (fakt ten potwierdzają wyniki badania TORCH [9, 10]). Poprawa czynności płuc, wyrażona przejściem do niższego stopnia ciężkości choroby, była możliwa jedynie po pierwszych 12 tygodniach leczenia. Dalszą naturalną progresję choroby modelowano w oparciu o źródła epidemiologiczne [23, 46].

#### 4.2.1.2.2 Progresja choroby w długim okresie czasowym

Postęp POChP określany jest przez ubytek  $FEV_1$  w czasie. Szacuje się, że tempo rocznej utraty  $FEV_1$  u osoby zdrowej wynosi 20-30 ml/rok i zaczyna się między 20 i 30 rokiem życia. U chorego na POChP obniżenie  $FEV_1$  przekracza często 40 ml/rok, a nawet 50-70 ml/rok [23, 46]. Prospektywne badania epidemiologiczne pokazują, że aktualnie stosowane farmaceutyki w POChP nie powodują spowolnienia rozwoju choroby, choć analiza *post-hoc* z badania TORCH [10] stanowi punkt zwrotny, gdyż wykazała taki efekt (farmakoterapia z użyciem salmeterolu + propionianu flutykazonu spowalnia tempo spadku  $FEV_1$  u chorych na POChP w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, spowalniając tym samym progresję choroby). Ryzyko progresji choroby, do której dochodzi u wszystkich pacjentów po doświadczeniu początkowej poprawy, oszacowano wykorzystując dane o naturalnej historii POChP.

Wartości rocznego tempa pogarszania funkcji płuc uzyskano z badania UPLIFT [47]. Roczne tempo spadku  $FEV_1$  wynosi 30 ml (SE = 1 ml). Badanie UPLIFT jest jednym z niewielu długoterminowych badań, w którym oceniano roczne tempo pogarszania się funkcji płuc, poprzez wartość  $FEV_1$ , mierzoną przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela. Ponieważ niniejsza analiza opiera się na danych z badania klinicznego GLOW2, w którym oceniano poziom  $FEV_1$  mierzony przed podaniem leków rozkurczowych, w modelu wykorzystano oszacowanie rocznej utraty  $FEV_1$  mierzonej przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela. Początkową wartość  $FEV_1$  zaczerpnięto z wyjściowej charakterystyki pacjentów z badania GLOW2 [29], w którym to podano średnią wartość wyjściową mierzoną przed zastosowaniem leku rozkurczającego oskrzela, wynoszącą 1,3 l. Ponieważ dane odnośnie do wartości  $FEV_1$  nie były dostępne w podziale na płeć, wartość 1,3 l przyjęto dla populacji mężczyzn, gdyż stanowiła ona 64% populacji badania GLOW2 [29], natomiast wyjściową wartość  $FEV_1$  dla kobiet z POChP obliczono w oparciu o  $FEV_1$  dla mężczyzn z POChP (1,3 l) oraz stosunek należnych (tj. wyznaczonych poniższymi równaniami)  $FEV_1$  dla kobiet i mężczyzn, uzyskując wartość 0,92 l.

W modelu roczne tempo pogarszania się funkcji płuc zostało wykorzystane do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia do kolejnego stopnia ciężkości POChP. Przejście do następnego stanu ciężkości POChP zależy od wartości poziomu  $FEV_1$  w stosunku do wartości należnej (Tabela 2, str. 16).

Tempo pogarszania się czynności płuc (wartość należna) w zdrowej populacji oszacowano wykorzystując równanie regresji zaczerpnięte z badania Falaschetti 2004 [17]. Równanie to, dla przewidywanej czynności płuc u osób zdrowych, wyraża się wzorem:



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

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

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

**Tabela 8**  
**Współczynniki równania regresji wyznaczającego wartości należne FEV<sub>1</sub> w populacji zdrowej pacjentów [17]**

Współczynniki regresji	$b_0$	$b_1$	$b_2$	$b_3$
mężczyźni*	-9,37674	0,00183	-0,00011	2,10839
kobiety*	-8,49717	0,00422	-0,00015	1,90019

\* powyżej 25 roku życia

Ponadto potrzebnymi parametrami do obliczenia prawidłowej funkcji płuc były wzrost oraz średni wiek pacjentów. Średni wzrost mężczyzn i kobiet, wynoszący odpowiednio 175,95 cm i 163,88 cm, zaczerpnięto z wyników badań ankietowych na temat wagi i nadwagi Polaków [49]. Średni wiek pacjentów, wynoszący 64 lata, zaczerpnięto z badania GLOW2 [29].

Następnie dla każdego roku horyzontu analizy wyznaczono czynność płuc oszacowaną przez roczne tempo spadku dla chorych na POChP (wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub> u chorych na POChP, 1,3 l dla mężczyzn oraz 0,92 l dla kobiet, pomniejszona o utratę FEV<sub>1</sub> w wymiarze 30 ml/rok) oraz prawidłową (należny FEV<sub>1</sub> dla osób zdrowych, obliczany równaniem regresji zależnym od wieku oraz średniego wzrostu), uzyskując w ten sposób odsetek wartości należnej FEV<sub>1</sub>. Liczba lat, po których odsetek wartości należnej FEV<sub>1</sub> przekroczył próg klasyfikacji GOLD do następnego stanu ciężkości, została przyjęta jako mediana czasu progresji do następnego stanu ciężkości POChP. Wyznaczoną medianę wykorzystano następnie do oszacowania rocznego prawdopodobieństwa przejścia do kolejnego stanu ciężkości choroby poprzez następujące równanie [8]:

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

Prawdopodobieństwo to skalkulowano osobno dla kobiet i mężczyzn, a następnie policzono średnią ważoną odsetkami mężczyzn i kobiet w populacji chorych na POChP. Odsetek mężczyzn, wynoszący 64% zaczerpnięto z badania GLOW2 [29]. Roczne prawdopodobieństwo przejścia do następnego stopnia ciężkości POChP, przy użyciu klasyfikacji GOLD, zostało skalkulowane na 4,16% dla porównania GLY oraz TIO. Prawdopodobieństwo to przekształcono następnie na kwartalne, z założeniem wykładniczego rozkładu wystąpienia progresji do następnego stopnia ciężkości POChP w czasie, wykorzystując wzór [8]:

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

Ostatecznie kwartalne prawdopodobieństwo przejścia do następnego stopnia ciężkości POChP dla poszczególnych porównań wynosi w przybliżeniu 1,06%.

#### 4.2.1.2.1 Zaostżenia POChP

Ryzyka zaostżeń dla glikopironiowego bromku oraz tiotropium wyznaczono wykorzystując dane z badania GLOW2 [29] i obliczono jako iloczyn częstości zaostżeń w grupie placebo oraz ilorazu częstości (ang. *rate ratio*) dla danej aktywnej interwencji w porównaniu z placebo.

Częstość zaostżeń dla poszczególnych interwencji, wyrażona parametrem *rate ratio* w porównaniu do placebo oraz częstość zaostżeń w grupie placebo w oparciu o badanie GLOW2 [29] dla porównania glikopironiowego bromku z tiotropium zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9**  
**Iloraz częstości (GLY vs placebo i TIO vs placebo) oraz odsetek zaostżeń POChP w grupie placebo**

Interwencja	Iloraz częstości wystąpienia zaostżeń POChP vs placebo (95% CI)	Częstość zaostżeń POChP na rok w grupie placebo	Źródła danych
GLY	0,66 (0,496; 0,869)	0,80	GLOW2 [29]
TIO	0,80 (0,586; 1,105)	0,80	

Z uwagi na brak odpowiednich danych w badaniu klinicznym przyjęto, że częstość zaostżeń jest jednakowa w każdym stopniu ciężkości POChP. Założenie to przetestowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przyjmując, że częstości zaostżeń są zależne od stopnia zaawansowania POChP. Wykorzystano dane z badania *Dusser 2006* [15], w którym częstość zaostżeń/rok w przeliczeniu na pacjenta w POChP lekkim lub umiarkowanym wyniosła 1,97, natomiast w POChP ciężkim lub bardzo ciężkim wyniosła 2,7.

Z uwagi na brak danych w badaniu GLOW2, w modelu nie rozważano częstość występowania zaostżeń w podziale na ciężkie (wymagające hospitalizacji) i pozostałe zaostżenia. Prawdopodobieństwa miesięczne występowania zaostżeń w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby oszacowano za pomocą wzoru na wyznaczenie prawdopodobieństwa z wykorzystaniem częstości zdarzenia<sup>2</sup>, przemnażając otrzymane prawdopodobieństwo przez RR:

$$\text{Reguła (1)} \quad (1 - e^{(-\text{roczna częstość zaostż. w grupie placebo} \times \frac{3}{12})}) * RR_{\text{interwencja vs placebo}}$$

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

<sup>2</sup> Jest to klasyczny wzór przekształcający współczynnik hazardu (oparty na częstości zdarzeń) na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia; dostępne online np. <http://data.princeton.edu/wws509/notes/c7.pdf> (ostatni dostęp 28.01.2013 r.)

**Tabela 10**  
**Prawdopodobieństwo zaostżeń w poszczególnych stopniach zaawansowania POChP**

Porównanie	Interwencja	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
GLY vs TIO	GLY	0,12	0,12	0,12
	TIO	0,15	0,15	0,15

Do badania GLOW2 [29] włączeni zostali pacjenci ze stopniami zaawansowania POChP: „moderate”, „severe” oraz „very severe” według klasyfikacji GOLD 2008. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem wyników (dotyczących wpływu leczenia na liczbę zaostżeń) badania przeprowadzonego w grupie pacjentów o stopniach zaawansowania „severe” oraz „very severe” (badanie opisane w publikacji SPARK 2013 [63]). Należy zaznaczyć, że populacja z badania SPARK [63] stanowi zawężenie do grup o najwyższych stopniach zaawansowania choroby, co nie odpowiada w pełni wskazaniom rejestracyjnym produktu leczniczego Seebri Breezhaler® (w charakterystyce produktu leczniczego Seebri Breezhaler® nie ma miejsca zawężenie do jakiegokolwiek podgrupy dorosłych chorych na POChP: „Produkt leczniczy Seebri Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)” [13]). W badaniu SPARK zaostżenie łagodne zostało zdefiniowane jako pogorszenie objawów choroby niewymagające leczenia z użyciem systemowych glikokortykosteroidów, zaostżenie umiarkowane zdefiniowano jako zaostżenie wymagające leczenia z użyciem systemowych glikokortykosteroidów lub antybiotyków, natomiast zaostżenie ciężkie wymagało hospitalizacji. W analizie wrażliwości uwzględniono zaostżenia umiarkowane i ciężkie jako wymagające leczenia (tym samym generujące dodatkowe koszty). Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji SPARK 2013 [63] (zobacz Tabela 11) przyjęto brak różnic w wystąpieniu zaostżeń umiarkowanych lub ciężkich (RR=1,03; 95% CI: 0,91–1,16; p=0,68). W analizie kosztów leczenia zaostżenia umiarkowanego i ciężkiego przypisano różne koszty, w związku z czym w modelu uwzględniono prawdopodobieństwo wystąpienia danego stopnia zaostżenia (3-miesięczne prawdopodobieństwa wystąpienia zaostżenia: GLY ciężkie= 0,03, umiarkowane= 0,21-0,03; TIO ciężkie= 0,02, umiarkowane= 0,21-0,02; zobacz Tabela 11).

**Tabela 11**  
**Prawdopodobieństwa zaostżeń GLY vs TIO na podstawie publikacji SPARK 2013**

Interwencja	Zaostżenia łagodne	Zaostżenia umiarkowane lub ciężkie	Zaostżenia ciężkie	Zaostżenia ogółem
GLY (N=739) Liczba zaostżeń / pacjento-rok (95% CI)*	2,96 (2,66-3,29)	0,95 (0,85-1,06)	0,12 (0,09-0,16)	4,04 (3,71-4,40)
TIO (N=737) Liczba zaostżeń / pacjento-rok (95% CI)*	2,98 (2,68-3,32)	0,93 (0,83-1,04)	0,08 (0,06-0,11)	4,02 (3,69-4,38)
Analiza porównawcza RR (95% CI; p value)	0,99 (0,88-1,12; 0,90)	1,03 (0,91-1,16; 0,68)	1,43 (1,05-1,97; 0,025)	1,01 (0,91-1,11; 0,92)
GLY (N=739) 3-miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia zaostżenia**	nd	0,21**	0,03**	nd

Interwencja	Zaostrzenia łagodne	Zaostrzenia umiarkowane lub ciężkie	Zaostrzenia ciężkie	Zaostrzenia ogółem
TIO (N=737) 3-miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia**	nd	0,21**	0,02**	nd

N – łączna liczba chorych, u których analizowano dany punkt końcowy; \* na podstawie SPARK [63]; \*\* obliczenia własne na podstawie wzoru  $1 - e^{(-\text{roczna częstość zaostrz} \cdot \frac{3}{12})}$ ; nd – nie dotyczy

#### 4.2.1.3. Śmiertelność

Według statystyk Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), POChP zajmuje obecnie 5 miejsce wśród przyczyn zgonów na świecie zaraz po chorobach układu krążenia, nowotworach i wypadkach [46]. W Polsce notuje się ok. 17 000 zgonów rocznie z powodu POChP [46]. Według danych Zakładu Epidemiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8 024 mieszkańców Polski. Wskaźnik zgonów wynosił 21/100 000 ludności i w ciągu ostatnich 30 lat powoli się zwiększał [23].

Z uwagi na brak polskich danych dotyczących śmiertelności z powodu POChP w podziale na stany zaawansowania choroby, ryzyka zgonów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej *Rutten-van Mólken 2007* [42]. Ryzyka zgonu w analizie *Rutten-van Mólken 2007* wyznaczono na podstawie analizy danych z poziomu pacjenta dotyczących umieralności (z powodu POChP oraz innych przyczyn) pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP w Hiszpanii, zaczerpniętych z badania *Miravittles 2004*. Śmiertelność przedstawiono w podziale na stopień ciężkości POChP, wykorzystując do klasyfikacji ciężkości choroby pomiar FEV<sub>1</sub> przed inhalacją leku rozkurczowego.

Następnie miesięczne prawdopodobieństwa zgonu, zaczerpnięte z analizy *Rutten-van Mólken 2007* [42] przekształcono na prawdopodobieństwa trzymiesięczne przy założeniu wykładniczego rozkładu ryzyka zgonu w czasie, zgodnie ze wzorem [8]:

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

Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12**  
**Prawdopodobieństwo zgonu z powodu POChP**

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

Ryzyko zgonu przedstawione w analizie *Rutten-van Mólken 2007* [42] obejmowało dowolną przyczynę związaną z POChP. Z uwagi na średni wiek pacjentów, wynoszący 64 lat w porównywanych grupach terapeutycznych, w modelu uwzględniono dodatkowo śmiertelność naturalną, zaczerpniętą z tablic trwania życia w 2011 rok publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [20]. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w podziale na wiek i płeć przedstawia Tabela 70 zamieszczona w załączniku (rozdział 8). Roczne prawdopodobieństwa przekształcono następnie na prawdopodobieństwa trzymiesięczne, odpowiadające długości cyklu

modelu. W analizie wrażliwości natomiast testowano nie uwzględnienie śmiertelności naturalnej według danych GUS.

#### 4.2.1.4. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	-	.	-	-	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[REDACTED]							
[REDACTED]	+	[REDACTED]			[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### 4.2.1.6. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych POChP przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończono dnia 18.01.2013 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [7]. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczności pacjentów z umiarkowaną (GOLD 2), ciężką (GOLD 3) oraz bardzo ciężką (GOLD 4) postacią POChP wg GOLD. W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE.

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

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

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

Odnaleziono szereg publikacji, w których podano użyteczności do analizowanych stanów zdrowotnych w modelu. W większości publikacji (m.in. *Lock 2011* [30], *Atsou 2011* [3], *Hoogendoorn 2010* [24], *Earnshaw 2009* [16], *Chuck 2008* [14], *Maniadakis 2006* [31], *Oostenbrink 2005* [36], *Borg 2004* [8]) wykorzystywano zestaw użyteczności przedstawiony w poniższej tabeli.

**Tabela 39**  
**Zestawienie najczęściej wykorzystywanych użyteczności stanów zdrowia POChP**

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródła danych
POChP umiarkowana (GOLD 2)	0,7551	<i>Lock 2011</i> [30], <i>Atsou 2011</i> [3], <i>Hoogendoorn 2010</i> [24], <i>Earnshaw 2009</i> [16], <i>Chuck 2008</i> [14], <i>Maniadakis 2006</i> [31], <i>Oostenbrink 2005</i> [36], <i>Borg 2004</i> [8]
POChP ciężka (GOLD 3)	0,7481	
POChP bardzo ciężka (GOLD 4)	0,5493	

Powyższe wartości wykorzystano również w niniejszej analizie, ponieważ uznano, że ten zestaw użyteczności w największym stopniu odpowiada charakterystyce analizowanej populacji. Wartości użyteczności zostały wyznaczone w oparciu o wyniki badanie obserwacyjnego przeprowadzonego wśród chorych na POChP z uwzględnieniem podziału według klasyfikacji GOLD (*Borg 2004* [8]).

W modelu uwzględniono ponadto utratę użyteczności spowodowaną zaostrzeniami POChP. Ponieważ w badaniu *GLOW2* oceniającym skuteczność glikopironiowego bromku nie przedstawiono podziału na stopień ciężkości zaostrzeń POChP, w analizie wykorzystano oszacowania przedstawione w publikacji *Chuck 2008* [14]. Utrata użyteczności z powodu umiarkowanego i ciężkiego epizodu zaostrzenia wyniosła 0,47. Tą wartość przyjęto w analizie, i uwzględniono jedynie w stanach zdrowotnych z obecnością zaostrzenia oraz tylko w cyklach, w których wystąpiło zaostrzenie.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości rozważono ponadto alternatywne oszacowania użyteczności, wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D, dla poszczególnych stopni zaawansowania POChP zaczerpnięte z publikacji *Szende 2008* [45], *Rutten-van Mólken 2007* [42] oraz *Rutten-van Mólken 2006* [43].

**Tabela 40**  
**Zestawienie użyteczności stanów zdrowia POChP wykorzystanych w analizie wrażliwości**

Stan zdrowia	Użyteczność		
	<i>Szende 2008</i> [45]	<i>Rutten-van Mólken</i> 2007 [42]	<i>Rutten-van Mólken</i> 2006 [43]
POChP umiarkowana (GOLD 2)	0,73	0,809	0,787
POChP ciężka (GOLD 3)	0,74	0,762	0,750
POChP bardzo ciężka (GOLD 4)	0,53	0,655	0,647

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

#### 4.2.1.7. Zestawienie parametrów modelu

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

**Tabela 41**  
**Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności**

Parametr	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Poprawa czynności płuc (pierwszy cykl modelu)	Tabela 7, str. 23		
Prawdopodobieństwo przejścia do następnego stopnia ciężkości POChP (kolejne cykle modelu)	1,06%		
Prawdopodobieństwo zaostrzeń POChP	Tabela 10, str. 27		
Prawdopodobieństwo zgonu	0,003	0,006	0,024
Użyteczności stanu zdrowia	0,7551	0,7481	0,5493



**Tabela 42**  
**Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry kosztowe**

Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości – perspektywa społeczna
	perspektywa NFZ	perspektywa wspólna	
Koszty leków/cykl [PLN]			
Glikopironiowy bromek	█	█	█
Tiotropium	█	█	█
Pozostałe koszty leczenia towarzyszącego POChP/pacjenta [PLN]			
GOLD 2	█	█	█
GOLD 3	█	█	█
GOLD 4	█	█	█
Koszty monitorowania leczenia/pacjenta [PLN]			
GOLD 2	█	█	█
GOLD 3	█	█	█
GOLD 4	█	█	█
Koszty leczenia zaostrzeń POChP [PLN]			
Zaostrzenia POChP	█	█	█
Koszty pośrednie [PLN]			
Koszty utraconej produktywności	█	█	█

### 4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

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

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

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

#### 4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność

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

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{GLY} - \text{koszt}_{TIO}}{\text{efekt}_{GLY} - \text{efekt}_{TIO}}$$

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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



[Redacted text block]

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

Analiza ekonomiczna glikopironiowego bromku (Seebri Breezhaler®)  
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Seebri Breezhaler®		Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała / wzrost	Wiek	Liczba dni leczenia
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost					
1	170	170	170	170	170	170	170	170	170
2	170	170	170	170	170	170	170	170	170
3	170	170	170	170	170	170	170	170	170
4	170	170	170	170	170	170	170	170	170
5	170	170	170	170	170	170	170	170	170
6	170	170	170	170	170	170	170	170	170
7	170	170	170	170	170	170	170	170	170

[Redacted text]

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Seebri Breezhaler®		Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała / wzrost	Wiek	Liczba dni leczenia
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost					
1	170	170	170	170	170	170	170	170	170
2	170	170	170	170	170	170	170	170	170

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Seebri Breezhaler®		Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała / wzrost	Leczenie standardowe	Leczenie z Seebri Breezhaler®
	Wzrost	CI	Wzrost	CI					
1	170	70	170	70	170	70	170	70	
2	170	70	170	70	170	70	170	70	
3	170	70	170	70	170	70	170	70	
4	170	70	170	70	170	70	170	70	
5	170	70	170	70	170	70	170	70	
6	170	70	170	70	170	70	170	70	
7	170	70	170	70	170	70	170	70	
8	170	70	170	70	170	70	170	70	
9	170	70	170	70	170	70	170	70	
10	170	70	170	70	170	70	170	70	
11	170	70	170	70	170	70	170	70	
12	170	70	170	70	170	70	170	70	
13	170	70	170	70	170	70	170	70	
14	170	70	170	70	170	70	170	70	
15	170	70	170	70	170	70	170	70	
16	170	70	170	70	170	70	170	70	
17	170	70	170	70	170	70	170	70	
18	170	70	170	70	170	70	170	70	
19	170	70	170	70	170	70	170	70	
20	170	70	170	70	170	70	170	70	

Analiza ekonomiczna glikopironiowego bromku (Seebri Breezhaler®)  
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Seebri Breezhaler®		Wzrost	Ciężar ciała	Ciepota ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała					
1	170	70	170	70	170	70	170	70	70
2	170	70	170	70	170	70	170	70	70
3	170	70	170	70	170	70	170	70	70
4	170	70	170	70	170	70	170	70	70
5	170	70	170	70	170	70	170	70	70

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



Analiza ekonomiczna glikopironiowego bromku (Seebri Breezhaler®)  
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Seebri Breezhaler®		Leczenie standardowe	Leczenie z Seebri Breezhaler®	Leczenie standardowe	Leczenie z Seebri Breezhaler®	Leczenie standardowe	Leczenie z Seebri Breezhaler®
	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek						
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

[Redacted header text]

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Seebri Breezhaler®		Leczenie standardowe	Leczenie z Seebri Breezhaler®	Leczenie standardowe	Leczenie z Seebri Breezhaler®	Leczenie standardowe	Leczenie z Seebri Breezhaler®
	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek						
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Seebri Breezhaler®		Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała / Wzrost	Leczenie standardowe	Leczenie z Seebri Breezhaler®
	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała					
1	170	70	170	70	170	70	170	70	
2	170	70	170	70	170	70	170	70	
3	170	70	170	70	170	70	170	70	
4	170	70	170	70	170	70	170	70	
5	170	70	170	70	170	70	170	70	
6	170	70	170	70	170	70	170	70	
7	170	70	170	70	170	70	170	70	
8	170	70	170	70	170	70	170	70	
9	170	70	170	70	170	70	170	70	
10	170	70	170	70	170	70	170	70	
11	170	70	170	70	170	70	170	70	
12	170	70	170	70	170	70	170	70	
13	170	70	170	70	170	70	170	70	
14	170	70	170	70	170	70	170	70	
15	170	70	170	70	170	70	170	70	
16	170	70	170	70	170	70	170	70	
17	170	70	170	70	170	70	170	70	
18	170	70	170	70	170	70	170	70	
19	170	70	170	70	170	70	170	70	
20	170	70	170	70	170	70	170	70	

Analiza ekonomiczna glikopironiowego bromku (Seebri Breezhaler®)  
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z Seebri Breezhaler®		Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała / wzrost	Leczenie standardowe	Leczenie z Seebri Breezhaler®
	Wzrost	CI	Wzrost	CI					
1	170	70	170	70	170	70	170	70	
2	170	70	170	70	170	70	170	70	
3	170	70	170	70	170	70	170	70	
4	170	70	170	70	170	70	170	70	
5	170	70	170	70	170	70	170	70	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

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

oraz medyczne serwisy internetowe:

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

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane: „Economic evaluation”, natomiast w bazie CRD: „NHSEED”. Dodatkowo przeprowadzone wyszukiwanie z wykorzystaniem przeglądarki internetowej Google.

Wyszukiwanie zakończono dnia 17.01.2013 r. W trakcie prac prowadzonych po dacie zakończenia wyszukiwania, odnaleziono (z wykorzystaniem przeglądarki internetowej Google) jedną rekomendację finansową zawierającą krótki opis analizy ekonomicznej [64] (szczegóły - Tabela 63, str. 88).

Odnalezione pozycje w wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową glikopironiowego bromku, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy MeSH wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zamieszczono w załączniku (Rozdział 8.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 8.1.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy analizy ekonomiczne dotyczące glikopironiowego bromku (GLY): Baldwin 2012 [4], SMC 2013 [44] i CDEC 2013 [64].

Publikacje *SMC 2013* [44] i *CDEC 2013* [64] zawierały krótkie streszczenia metodyk oraz wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w procesach wydania rekomendacji finansowych. W obu tych publikacjach przedstawiono wyniki analiz minimalizacji kosztów i w obu przypadkach GLY był tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu z TIO. W publikacji *SMC 2013* [44] nie sprecyzowano źródła danych dotyczących efektywności klinicznej, natomiast w publikacji *CDEC 2013* [64] efekty zdrowotne przyjęto na podstawie przeprowadzonej analizy wyników badań GLOW1 i GLOW2.

Publikacja *Baldwin 2012* [4] miała formę abstraktu konferencyjnego, zawierającego krótki opis metodyki i wyników. Dodatkowo, podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Seebri Breezhaler®, udostępnił poster konferencyjny [5], do którego - jak można wnioskować po opisie metodyki i wyników w abstrakcie - odnosił się odnaleziony abstrakt konferencyjny [4]. W publikacji *Baldwin 2012* [4] wyniki analizy kosztów-użyteczności (efektywność kliniczną przyjęto na poziomie wyników badania GLOW2) prowadziły do konkluzji o kosztowej efektywności GLY w porównaniu z TIO.

Opis odnalezionych publikacji przedstawiono w tabelach: Tabela 64 na str. 90, Tabela 65 na str. 91 oraz Tabela 66 na str. 92. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych pełnych tekstów analiz farmakoekonomicznych oceniających glikopironiowy bromek w leczeniu POChP.

## 6. OGRANICZENIA ANALIZY

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

- W praktyce stopnie zaawansowania POChP są ustalane, poza uwzględnieniem kryteriów spirometrycznych, również na podstawie objawów podmiotowych, które nie są ściśle skorelowane z wartością FEV<sub>1</sub> [19, 46]. Dlatego też rozkład pacjentów w poszczególnych stopniach ciężkości POChP może różnić się w rzeczywistości od tego skalkulowanego (na potrzeby modelowania przebiegu choroby) na podstawie danych z badań klinicznych.
- Ponieważ w badaniu *GLOW2* wartości FEV<sub>1</sub> w początkowym okresie leczenia w grupie GLY i TIO były porównywalne (nie osiągnęły istotności statystycznej w 12 i 52 tyg. leczenia), w analizie założono jednakowe prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stadiami zaawansowania choroby w porównywanych grupach. Z uwagi na brak danych z poziomu pacjenta wykorzystano prawdopodobieństwa przejść z analizy ekonomicznej *Oostenbrink 2005* [36].
- Ekstrapolacja danych klinicznych poza horyzont badań RCT, która wiąże się z koniecznością przyjęcia pewnych założeń dotyczących m.in. utrzymywania się stałego ryzyka zaostrzeń POChP w długim horyzoncie.
- Roczny spadek czynności płuc przekłada się na tempo naturalnego postępu POChP (w analizie tempo postępu skalkulowano przy użyciu mediany czasu do progresji choroby). Oznacza to, że utrata czynności płuc musi osiągnąć wystarczająco duży poziom, aby pacjent przeszedł do kolejnego stopnia nasilenia choroby. Wykorzystanie mediany czasu do progresji choroby może wpłynąć na niedoszacowanie lub przeszacowanie efektu zdrowotnego. Ponieważ takie samo tempo spadku FEV<sub>1</sub>, w okresie długoterminowym, jest zastosowane do wszystkich ramion modelu wpływ ewentualnego niedoszacowania lub przeszacowania efektu zdrowotnego porównywanych interwencji nie jest znaczący na wyniki analizy w postaci współczynnika ICUR.
- W modelu nie rozważano bezpośrednio ryzyka zgonu z powodu wystąpienia epizodu zaostrzenia, uzależniając śmiertelność z powodu POChP od stopnia zaawansowania choroby (patrz rozdział 4.2.1.3). Jednakże biorąc pod uwagę częstsze występowanie ciężkich zaostrzeń oraz większą śmiertelność w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, można uznać, że ryzyko zgonu w przypadku ciężkich zaostrzeń jest uwzględnione w modelu.
- Z uwagi na brak odpowiednich danych w badaniu *GLOW2* przyjęto, że częstość zaostrzeń jest jednakowa w każdym stopniu ciężkości POChP. Założenie to analizowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (modyfikacja założenia nie wpłynęła na wyniki). Ponieważ w badaniu *GLOW2* [29] nie podano informacji dotyczącej podziału na stopnie zaawansowania zaostrzeń nie różnicowano ich w modelu.

[Redacted text block]

## 7. DYSKUSJA I WNIOSKI

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę fakt, że POChP jest chorobą przewlekłą, w której koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia chorego, podstawowy wariant analizy zdecydowano się przeprowadzić w horyzoncie dożywotnim. Należy jednak mieć świadomość, że analiza w horyzoncie dożywotnim oznaczała konieczność ekstrapolowania wyników dotyczących skuteczności poza horyzont czasowy badań klinicznych dostarczających pierwotnych danych (horyzont badań RCT dla glikopironiowego bromku wynosił 52 tygodnie - badanie *GLOW2*, natomiast główny punkt końcowy związany z poprawą czynności płuc, oceniano w 12 tygodniu). W modelowaniu posłużono się strukturą procesu Markowa biorąc pod uwagę przewlekłą i postępującą naturę choroby oraz powtarzające się cyklicznie epizody zaostrzeń POChP. Stany zdrowotne uzależniono zarówno od stopnia ciężkości POChP, jak i występowania epizodów zaostrzeń POChP. Przyjęta struktura modelu jest zgodna z opublikowanymi modelami dotyczącymi leczenia POChP (m.in. *Rutten-van Mülken 2007* [42]). W modelu nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych innych niż zaostrzenia POChP. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa [25] wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa leczenia porównywanych terapii. W badaniu *GLOW2* [29] oceniającym skuteczność leków najczęściej zgłaszane działania niepożądane występowały ze zbliżoną częstotliwością w porównywanych grupach [25].

### **Walidacja modelu**

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



Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji.

Leczenie glikopironiowym bromkiem (GLY) w porównaniu z leczeniem tiotropium (TIO) skutkuje mniejszą częstością zaostrzeń w przebiegu POChP w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego podczas 52-tygodniowego okresu leczenia, tym samym w grupie GLY mniej pacjentów wymaga hospitalizacji w związku z wystąpieniem zaostrzeń. Niepublikowane dane z raportu końcowego badania *GLOW2* (udostępnione przez producenta leku - firmę *Novartis*) [39], dotyczące zużycia zasobów w postaci częstości hospitalizacji chorych potwierdzają, że w grupie pacjentów stosujących GLY mniejsza liczba pacjentów wymaga hospitalizacji w porównaniu z grupą leczoną TIO (3,4% vs 5,2% hospitalizowanych pacjentów). W związku z poczynionymi w niniejszej analizie ekonomicznej założeniami pozwalającymi wymodelować przebieg leczenia pacjenta, które to założenia w zakresie częstości hospitalizacji nie były oparte na niepublikowanych danych z badania *GLOW2* [39], należy stwierdzić, że wynik modelowania w zakresie różnic (w zależności od stosowanej technologii medycznej) w kosztach hospitalizacji jest zbieżny z niepublikowanymi wynikami badania *GLOW2* dowodzącymi różnic w częstościach hospitalizacji.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania glikopironiowego bromku w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji, która była analizowana w formie pełnych tekstów. Jednakże w rozdziale 8.2 przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla glikopironiowego bromku, zaprezentowane na *ERS Annual Congress, Vienna 2012 (Baldwin 2012 poster udostępniony przez firmę Novartis [5])*. Podobnie jak w niniejszej analizie leczenie z zastosowaniem glikopironiowego bromku przynosi lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z tiotropium (0,149 QALY w *Baldwin 2012 [5]* [redacted]). Wnioski wpływające z analizy *Baldwin 2012* są identyczne z wnioskami z niniejszej analizy ekonomicznej, tj. leczenie z zastosowaniem GLY jest tańsze i przynosi lepsze efekty w porównaniu do TIO z perspektywy płatnika publicznego. Drugą z odnalezionych analiz ekonomicznych była publikacja *SMC 2013 [44]*, stanowiąca ocenę finansowania przeprowadzoną przez *The Scottish Medicines Consortium (SMC)*, przy czym w publikacji przedstawiono jedynie podsumowanie wyników analizy ekonomicznej złożonej przez podmiot odpowiedzialny [44]). Opisana analiza ekonomiczna była analizą minimalizacji kosztów dla porównania GLY vs TIO (na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej przyjęto brak różnic w skuteczności pomiędzy GLY i TIO). Analiza ekonomiczna porównywała jedynie koszty leków (GLY i TIO). Według końcowych wyników, koszty stosowania GLY były niższe w porównaniu z TIO (szczegóły: Tabela 65, str. 91). Do analogicznych wniosków prowadziła ocena kanadyjskiej analizy ekonomicznej (*CDEC 2013 [64]*) – przy porównywalnej skuteczności GLY jest tańszy w porównaniu do TIO. W niniejszej analizie koszt DDD dla GLY jest równy/wyższy w porównaniu z kosztem DDD dla TIO w dawce 18 µg (zobacz Tabela 17, str. 34) z perspektywy NFZ/wspólnej.

### Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami określonymi w art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [48] oraz Raportem w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej 103/130 wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 (Monitor Polski 2012 r., poz. 836) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości **35 267 PLN** [53]. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy  $3 \times 35\,267\text{ PLN}$ , tj. **105 801 PLN/QALY**.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [50], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

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

Glikopironiowy bromek w porównaniu z tiotropium jest strategią dominująca tzn. tańszą i bardziej efektywną z perspektywy NFZ. Powyższe oznacza, że glikopironiowy bromek jest opłacalny w porównaniu z tiotropium.

Przyjmując powyższe progi opłacalności (105 801 PLN) należy zauważyć, że wartość współczynnika ICUR wynikająca z zastosowania GLY zamiast TIO z perspektywy wspólnej wskazuje, iż terapia glikopironiowym bromkiem jest technologią wysoce efektywną kosztowo.

### Wnioski końcowe

W wyniku leczenia z udziałem glikopironiowego bromku (produktu leczniczego Seebri Breezhaler®) w porównaniu do tiotropium, innego długo działającego leku przeciwcholinergicznego (produkt leczniczy Spiriva®) uzyskuje się zarówno dodatkowy zysk zdrowotny w postaci QALY (lata życia skorygowane o jakość) jak i mniejsze wydatki płatnika publicznego.

Przyjmując granice opłacalności obowiązujące w Polsce należy uznać, że leczenie glikopironiowym bromkiem w dawce dziennej 50 µg w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela u pacjentów z POChP stanowi strategię dominującą w porównaniu do tiotropium z perspektywy NFZ oraz strategię wysoce efektywną kosztowo z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (NFZ i pacjenta), gdy miarą efektu jest QALY.

## 8. ZAŁĄCZNIK

### 8.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

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

**Tabela 58**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 17.01.2013 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	seebri breezhaler	0
#2	glycopyrronium bromide	920
#3	"Glycopyrrolate"[Mesh]	640
#4	Glycopyrronium Bromide	920
#5	Bromide, Glycopyrronium	920
#6	NVA237	14
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	921
#8	chronic obstructive pulmonary disease	34 547
#9	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	19 178
#10	COPD	37 909
#11	COAD	34 921
#12	Chronic Obstructive Airway Disease	35 254
#13	Chronic Obstructive Lung Disease	37 254
#14	Airflow Obstruction, Chronic	35 412
#15	Airflow Obstructions, Chronic	34 549
#16	Chronic Airflow Obstructions	34 549
#17	Chronic Airflow Obstruction	35 412
#18	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	41 820
#19	#7 AND #18	32

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#20	economic*	463 188
#21	economics	569 183
#22	economic	638 821
#23	cost	536 542
#24	costs	234 237
#25	costing	2 435
#26	cost*	340 273
#27	cost-effectiveness	78 267
#28	cost-utility	2 137
#29	cost-benefit	71 192
#30	pharmacoeconomic	14 070
#31	pharmacoeconomic*	5 437
#32	financ*	104 941
#33	CEA	21 961
#34	CUA	1 305
#35	CBA	24 414
#36	willingness-to-pay	1 959
#37	model	1 161 073
#38	model*	1 242 116
#39	decision tree	10 895
#40	probabilistic	10 959
#41	deterministic	7 562
#42	Markov	14 814
#43	simulation	195 827
#44	microsimulation	346
#45	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	2 227 359
#46	#19 AND #45	4

**Tabela 59**  
**Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (data wyszukiwania 17.01.2013 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	seebri breezhaler	0
#2	glycopyrronium bromide	97
#3	MeSH descriptor Glycopyrrolate explode all trees	196
#4	Glycopyrronium Bromide	97
#5	Bromide, Glycopyrronium	97
#6	NVA237	36
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	313
#8	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	4 929
#9	MeSH descriptor Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	1 845
#10	COPD	6 244
#11	COAD	112
#12	Chronic Obstructive Airway Disease	4 348
#13	Chronic Obstructive Lung Disease	3 137
#14	Chronic Airflow Obstructions	416
#15	Chronic Airflow Obstruction	416
#16	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	8 702
#17	#7 AND #16	38
#18	#17 AND "Economic evaluations"	0

**Tabela 60**  
**Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *CRD* (data wyszukiwania 17.01.2013 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	seebri breezhaler	0
#2	glycopyrronium bromide	0
#3	Glycopyrrolate	6
#4	Glycopyrronium Bromide	0
#5	NVA237	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#7	chronic obstructive pulmonary disease	512
#8	COPD	394
#9	COAD	4
#10	Chronic Obstructive Airway Disease	1
#11	Chronic Obstructive Lung Disease	16
#12	Chronic Airflow Obstructions	0
#13	Chronic Airflow Obstruction	0
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	606
#15	#6 AND #14	1
#16	#15 AND NHSEED	0

**Tabela 61**  
**Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEAR (data wyszukiwania 17.01.2013 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	breezhaler	0
#2	seebri	0
#3	Glycopyrronium bromide	0
#4	Glycopyrronium	0
#5	NVA237	0
#6	łącznie	0

Wyszukiwarka dostępna na stronie: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/SearchingtheCEARRegistry/SearchtheCEARRegistry.aspx> (ostatni dostęp 17.01.2013)

**Tabela 62**  
**Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej NICE (data wyszukiwania 17.01.2013 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	seebri breezhaler	1
#2	glycopyrronium bromide	2
#3	glycopyrronium	2
#4	NVA237	0
#5	łącznie różnych publikacji	2

Wyszukiwarka na stronie głównej: <http://www.nice.org.uk/> (ostatni dostęp 17.01.2013)

**Tabela 63**  
**Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w wyszukiwarce Google**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Każde z haseł "Seebri Breezhaler", "Glycopyrronium bromide" w połączeniu kolejno z każdym z haseł: "cost-effectiveness", "cost-utility", "ICER", "ICUR", "QALY"	5*

(data ostatniego wyszukiwania 27.05.2013 r.)

Adres internetowy wyszukiwarki: <https://www.google.pl/> (ostatni dostęp 29.05.01.2013 r.)

\* odnaleziono pięć adresów stron internetowych:

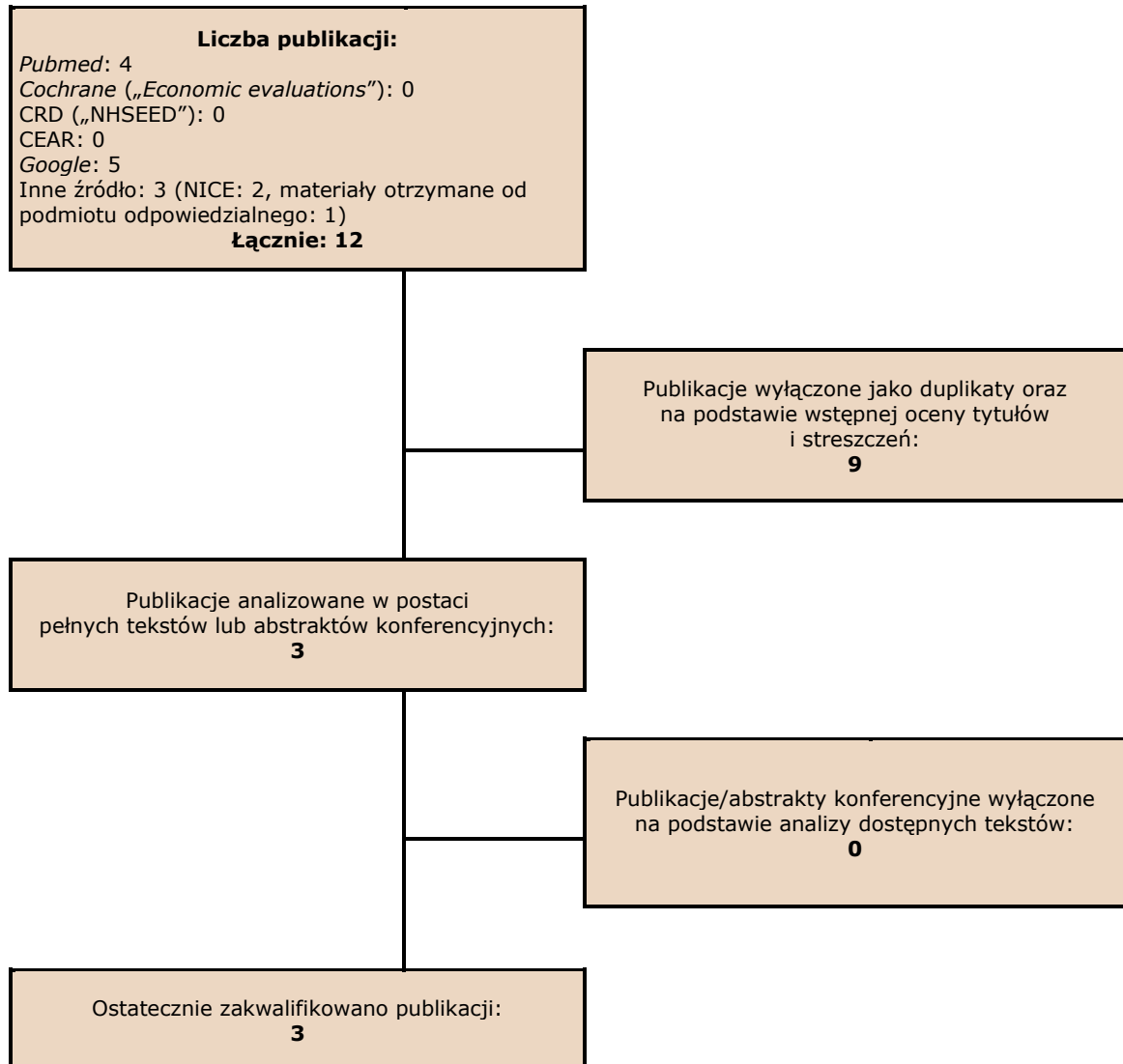
1. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/glycopyrronium\\_Seebri\\_Breezhaler\\_FINAL\\_December\\_2012\\_amended\\_070113\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/glycopyrronium_Seebri_Breezhaler_FINAL_December_2012_amended_070113_for_website.pdf) [44], (ostatni dostęp 17.01.2013);
2. [http://www.ers-education.org/ersMade/abstract\\_print\\_12/files/122.pdf](http://www.ers-education.org/ersMade/abstract_print_12/files/122.pdf); [4], abstrakt do analizy przedstawionej w formie posteru [5], (ostatni dostęp 17.01.2013);
3. <http://www.ers-education.org/pages/default.aspx?id=2828&idBrowse=119845&det=1>; [4], abstrakt do analizy przedstawionej w formie posteru [5], (ostatni dostęp 17.01.2013);
4. [https://www.ersnetsecure.org/public/prg\\_congres.abstract?ww\\_i\\_presentation=56867](https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=56867); [4], abstrakt do analizy przedstawionej w formie posteru [5], (ostatni dostęp 17.01.2013)
5. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Seebri-May-17-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Seebri-May-17-13.pdf) (ostatni dostęp 29.05.013 r.)



### 8.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki poszczególnych etapów wyszukiwania analiz ekonomicznych.

**Wykres 6**  
**Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne**



## 8.2. Przegląd analiz ekonomicznych

Tabela 64

Analiza ekonomiczna oceniająca opłacalność stosowania Seebri Breezhaler® w leczeniu POChP: *Baldwin 2012*

Publikacja	Interwencje / populacja	Technika analityczna / horyzont czasowy	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe koszty	Efekty zdrowotne	Wyniki
<i>Baldwin 2012</i> (poster) [5]	Glikopironiowy bromek (GLY), tiotropium (TIO)  / POChP stopnia II do III wg GOLD 2010	CEA oraz CUA; model Markowa; stany w modelu: <ul style="list-style-type: none"> <li>wg postaci POChP klasyfikacji GOLD „łagodna” (I), „umiarkowana” (II), „ciężka” (III), „bardzo ciężka” (IV);</li> <li>w każdej z postaci możliwe trzy podstany odpowiadające zaostreniom „brak zaostreń”, „zaostrenie ciężkie”, „zaostrenie nie ciężkie”</li> <li>zgon</li> </ul> /3 lata oraz dożywni (25 lat)	Szwecja  /SEK  /płatnika publicznego oraz społeczna	Bezpośrednie i pośrednie koszty terapii podtrzymującej oraz koszty zaostreń (terapia LAMA/non-LABA, koszty wizyt monitorujących, koszty transportu, koszty hospitalizacji, koszty zaostreń)	Badanie GLOW2 <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany w pomiarze FEV<sub>1</sub> (glycopyrronium: 97mL versus OL tiotropium: 83mL)</li> <li>prawdopodobieństwo wystąpienia zaostreń (glycopyrronium: 0,61 versus OL tiotropium: 0,68)</li> <li>zmiana stanu postaci (dane „z poziomu pacjenta”)</li> </ul> Użyteczności pochodziły z badania dotyczącego indakaterolu (nie podano wartości użyteczności).	Horyzont 3-letni LY: GLY: 2,842; TIO: 2,841 QALY: GLY: 2,231; TIO: 2,226  Horyzont dożywni LY: GLY: 13,678; TIO: 13,514 QALY: GLY: 10,635; TIO: 10,486 Zyskane QALY: 0,149  Oszczędności kosztów GLY vs TIO: <ul style="list-style-type: none"> <li>212 USD w związku ze mniejszym zużyciem zasobów kosztów bezpośrednich</li> <li>25 USD w związku z mniejszą częstością zaostreń.</li> </ul> Wnioski: W trzyletnim horyzoncie czasowym GLY jest strategią kosztowo efektywną (zakładając wartość <i>willingness-to-pay</i> na poziomie 75 188 USD/QALY (500 000 SEK/QALY)) w porównaniu z tiotropium, przy założeniu ceny dziennej dawki GLY na poziomie nieprzekraczającym: <ul style="list-style-type: none"> <li>18,15 SEK (2,73 USD) z perspektywy płatnika</li> <li>18,49 SEK (2,78 USD) z perspektywy społecznej.</li> </ul>

**Tabela 65**  
**Analiza ekonomiczna oceniająca opłacalność stosowania Seebri Breezhaler® w leczeniu POChP: SMC 2013**

Publikacja	Interwencje / populacja	Technika analityczna / horyzont czasowy	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe koszty	Efekty zdrowotne	Wyniki
SMC 2013 [44] Ocena finansowania przeprowadzona przez <i>The Scottish Medicines Consortium</i> (SMC); podsumowanie wyników analizy ekonomicznej złożonej przez podmiot odpowiedzialny [44]	Glikopironiowy bromek (GLY), tiotropium (TIO; 18 µg i 5 µg)  /chorzy na POChP	Analiza minimalizacji kosztów  /jeden rok	Nie podano informacji  /£  /nie podano informacji	Koszty leków	Nie ujęto; Przyjęto brak różnic w skuteczności na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej; Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona dla porównania GLY vs TIO (18 µg i 5 µg); zastosowano metodę pośrednią poprzez wspólny komparator placebo; włączono 2 badania dla GLY, 16 badań dla TIO 18 µg i 3 badania dla 5 µg; Oceniono parametry: FEV <sub>1</sub> , FVC, TDI, SGRQ, występowanie zaostrzeń; Wykazano, że GLY jest niegorsze („non-inferior”) od TIO.  Nie podano informacji o źródłach danych.	Roczny koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> <li>£334.58 dla GLY,</li> <li>£408.95 dla TIO 18 µg,</li> <li>£431.92 dla TIO 5 µg.</li> </ul> <p>Wnioski: Na podstawie wyników analizy GLY może być preferowaną opcją leczenia.</p>

**Tabela 66**

**Analiza ekonomiczna oceniająca opłacalność stosowania Seebri Breezhaler® w leczeniu POChP: CDEC 2013**

Publikacja	Interwencje / populacja	Technika analityczna / horyzont czasowy	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Efekty zdrowotne	Wyniki
CDEC 2013 [64] Ocena finansowania przeprowadzona przez The Canadian Drug Expert Committee (CDEC); podsumowanie wyników analizy ekonomicznej złożonej przez podmiot odpowiedzialny.	Glikopironiowy bromek (GLY), tiotropium (TIO)  /chorzy na POChP	Analiza minimalizacji kosztów  /jeden dzień	Kanada  /\$  /nie podano informacji	Koszty leków	Nie ujęto; Przyjęto brak różnic w skuteczności na podstawie przeprowadzonej analizy wyników badań GLOW1 i GLOW2.	Dzienny koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta: • \$1,77 dla GLY, • \$2,17 dla TIO.  Wnioski: W warunkach kanadyjskich GLY jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu z TIO.

### 8.3. Strategia wyszukiwania użyteczności

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

**Tabela 67**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 18.01.2013 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		wyszukiwanie zakończone 26.09.2012 r.	aktualizacja 18.01.2013 r.
#1	chronic obstructive pulmonary disease	33 522	34 562
#2	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	18 544	19 210
#3	COPD	36 805	37 919
#4	COAD	33 894	34 936
#5	Chronic Obstructive Airway Disease	34 222	35 268
#6	Chronic Obstructive Lung Disease	36 211	37 267
#7	Airflow Obstruction, Chronic	34 377	35 427
#8	Airflow Obstructions, Chronic	33 524	34 564
#9	Chronic Airflow Obstructions	33 524	34 564
#10	Chronic Airflow Obstruction	34 377	35 427
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	40 685	41 829
#12	"quality adjusted"	8 363	8 640
#13	"cost utility"	2 085	2 138
#14	"cost benefit"	57 848	58 698
#15	"cost utilities"	9	9
#16	CUA	1 267	1 306
#17	"health utilities"	607	623
#18	"36-item short-form"	1 910	1 985
#19	"12-item short-form"	7	328
#20	"standard gamble"	613	619
#21	"time tradeoff"	194	197
#22	"time trade-off"	677	688

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		wyszukiwanie zakończone 26.09.2012 r.	aktualizacja 18.01.2013 r.
#23	QALY	8 077	8 360
#24	QALYs	7 705	7 963
#25	QOL	16 072	16 701
#26	QWB	154	157
#27	EQ 5D	2 169	2 299
#28	EUROQOL	1 737	1 818
#29	EURO QOL	90	97
#30	HUI	7 119	7 295
#31	HUI2	108	110
#32	HUI3	208	211
#33	SF-36	11 108	11 430
#34	SF-12	1 695	1 759
#35	TTO	535	548
#36	VAS	26 063	26 718
#37	ICER	1 287	1 356
#38	ICERs	442	470
#39	ICUR	35	35
#40	ICURs	14	14
#41	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	123 778	126 624
#42	#11 AND #41	1 028	1 057
#43	#42 And English, German, French, Polish	951	978
#44	#43 AND Humans	895	916
#45	Search (#14) AND #44 Filters: Publication date from 2012/09/26; Humans; English; French; German; Polish	-	80

**Tabela 68**  
**Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data wyszukiwania 18.01.2013 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników	
		wyszukiwanie zakończone 26.09.2012 r.	aktualizacja 18.01.2013 r.
#1	chronic obstructive pulmonary disease	Liczba użyteczności: 90* Liczba publikacji: 20	Liczba użyteczności: 83** Liczba publikacji: 29

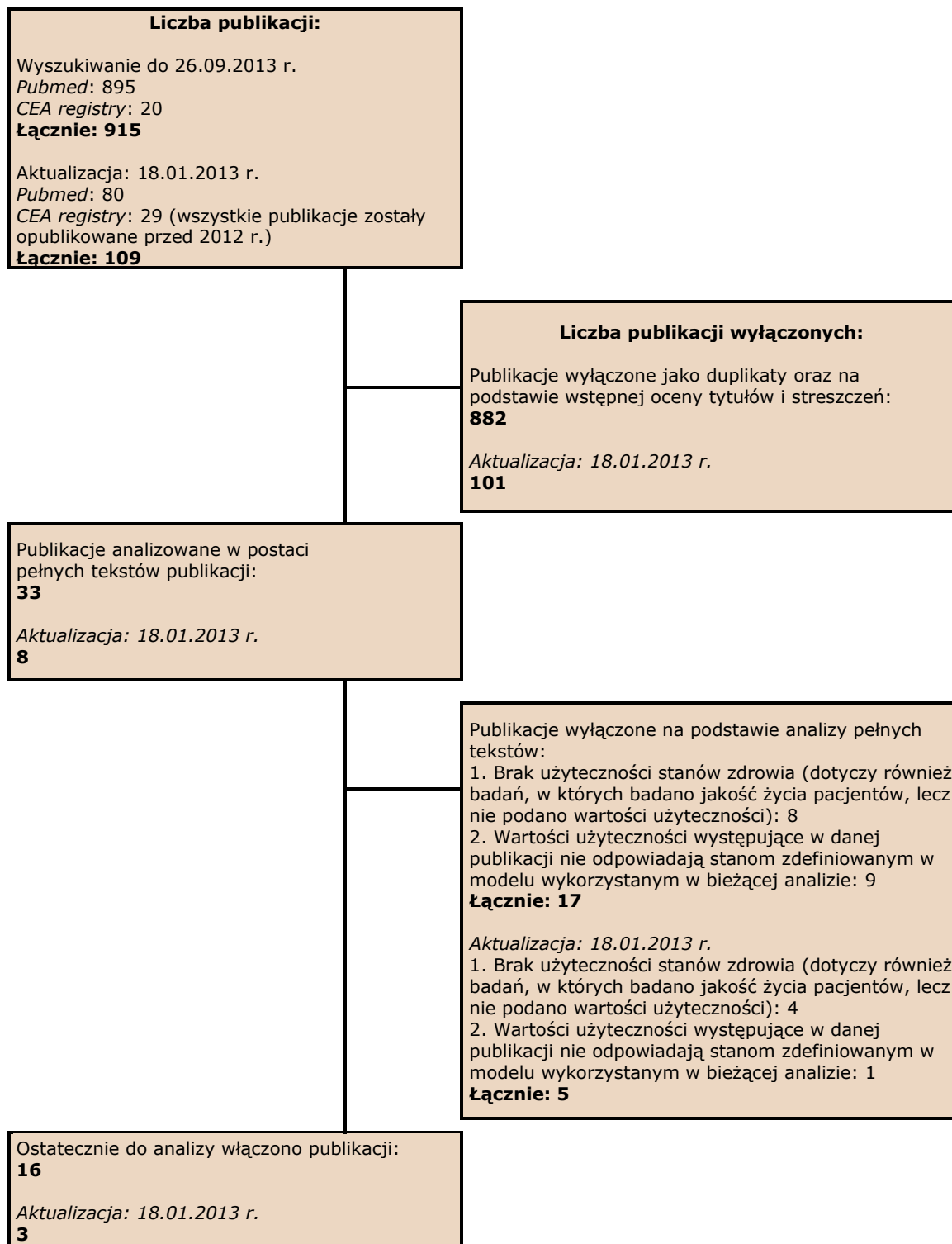
\* filtr „utility weights”; \*\* filtr „Weights”

W ramach przeglądu *The Cost Effectiveness Analysis Registry Database* zakończonego 26.09.2012 r. zidentyfikowano 90 wartości użyteczności pacjentów z POChP znajdujących się w 20 publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzone 18.01.2013 r. zakończono z liczbą 83 użyteczności, znajdujących się w łącznej liczbie 29 publikacjach.

### 8.3.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności (QUOROM).

**Wykres 7**  
**Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) - użyteczności**





## 8.4. Ceny punktów uwzględnionych świadczeń

**Tabela 69**  
**Ceny punktów uwzględnionych świadczeń**

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

tabela przedstawia stan na 08.01.2013 r. [26]

## 8.5. Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych

**Tabela 70**  
**Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2011 r. [20]**

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
64	0,02415	0,00991	83	0,10141	0,07089
65	0,02577	0,01066	84	0,11003	0,07928
66	0,02747	0,01147	85	0,11925	0,08835
67	0,02929	0,01235	86	0,12913	0,09816
68	0,03123	0,01332	87	0,13968	0,10873
69	0,03334	0,01443	88	0,15095	0,12013
70	0,03566	0,01572	89	0,16298	0,13243
71	0,03823	0,01721	90	0,17575	0,14557
72	0,04109	0,01899	91	0,18944	0,15985
73	0,04429	0,02109	92	0,20392	0,17506
74	0,04787	0,02359	93	0,21919	0,19121
75	0,05187	0,02654	94	0,23524	0,2083

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
76	0,05631	0,03	95	0,25207	0,22631
77	0,06122	0,03401	96	0,26967	0,24524
78	0,06662	0,03861	97	0,28802	0,26506
79	0,07844	0,04835	98	0,30709	0,28574
80	0,08555	0,05475	99	0,32686	0,30724
81	0,09323	0,06181	100	0,34728	0,32951
82	0,10148	0,06953	-	-	-

## 8.6. Ceny leków uwzględnionych w analizie

**Tabela 71**  
**Refundowane leki metyloksantyn (teofilina)**

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt za DDD - NFZ	Koszt za DDD - wspólna
Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590990 665419	8,04	5,92	ryczałt	5,32	■	■
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	590990 450114	8,84	4,73	ryczałt	7,31	■	■
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	590990 450213	11,8	7,1	ryczałt	7,90	■	■
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.	590990 261215	11,83	11,83	ryczałt	4,00	■	■
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	590990 803910	8,43	5,92	ryczałt	5,71	■	■
Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	590990 149926	12,13	11,83	ryczałt	4,30	■	■

na podstawie [62]; DDD = 400 mg ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=R03DA04](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03DA04), ostatni dostęp 23.01.2013 r.)

**Tabela 72**  
**Refundowane leki budesonidu**

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt za DDD - NFZ	Koszt za DDD - wspólna
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	590990 335169	72,38	70,78	ryczałt	6,93	■	■
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	590990 335176	74,4	70,78	ryczałt	8,95	■	■
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 200 mcg	60 kaps. (+ inh.)	590990 926213	25,31	21,24	ryczałt	7,27	■	■
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 400 mcg	60 kaps. (+ inh.)	590990 926312	42,47	42,47	ryczałt	3,2	■	■
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	590990 826773	58,40	58,40	ryczałt	3,2	■	■
Neplit Easyhaler 100, proszek do inhalacji, 100 mcg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	590990 337354	51,49	35,39	ryczałt	19,3	■	■
Neplit Easyhaler 200, proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	590990 337323	77,84	70,78	ryczałt	12,39	■	■
Neplit Easyhaler 400, proszek do inhalacji, 400 mcg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	590990 337286	65,24	65,24	ryczałt	5,33	■	■
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	590990 445615	88,85	88,95	ryczałt	3,2	■	■
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	590990 445714	78,41	58,4	ryczałt	23,21	■	■
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	590990 445813	112,54	86,98	ryczałt	28,76	■	■

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający y kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt za DDD - NFZ	Koszt za DDD - wspólna
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	5909990 677313	44,88	35,39	ryczałt	12,69	■	■
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.	5909990 677412	41,04	35,39	ryczałt	8,85	■	■
Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj. (z ustnik.)	5909990 335183	72,38	70,78	ryczałt	6,93	■	■
Ribupir, aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj. (z komorą inhal.)	5909990 335190	74,4	70,08	ryczałt	8,95	■	■
Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991 033224	78,41	70,78	ryczałt	12,96	■	■
Tafen Novolizer 200 (Budelin Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw.	5909991 033248	74,97	70,78	ryczałt	9,52	■	■

na podstawie [62]; DDD = 0,8 mg ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=R03BA02](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03BA02), ostatni dostęp 23.01.2013 r.); nd – nie dotyczy, rozważano jedynie leki w postaci proszku do inhalacji

**Tabela 73**  
**Refundowane leki amoksycyliny**

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający y kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt za pacjenta - NFZ	Koszt za DDD - wspólna
Amotaks, tabl., 1 g	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909990 691319	16,22	14,58	ryczałt	4,84	■	■
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	16 kaps. (2 blist.po 8 szt.)	5909990 691517	10,34	7,29	ryczałt	6,25	■	■
Amotaks, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5ml	60 ml (39,2 g)	5909990 794379	10,47	10,19	ryczałt	3,48	■	■

Analiza ekonomiczna glikopironiowego bromku (Seebri Breezhaler®)  
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt za pacjenta - NFZ	Koszt za DDD - wspólna
Amotaks DIS, tabl., 500 mg	16 tabl.	5909991 043520	8,31	7,29	ryczałt	4,22	■	■
Amotaks DIS, tabl., 750 mg	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991 043629	12,07	10,94	ryczałt	4,33	■	■
Amotaks DIS, tabl., 1 g	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991 043728	14,87	14,58	ryczałt	3,49	■	■
Duomox, tabl., 250 miligram	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990 063215	7,54	4,56	ryczałt	6,18	■	■
Duomox, tabl., 500 miligram	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990 063314	12,13	9,12	ryczałt	6,21	■	■
Duomox, tabl., 1000 miligram	20 tabl.	5909990 063413	18,23	18,23	ryczałt	3,2	■	■
Duomox, tabl., 375 miligram	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990 328314	9,78	6,84	ryczałt	6,14	■	■
Duomox, tabl., 750 miligram	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990 328413	14,47	13,67	ryczałt	4	■	■
Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	16 kaps.	5909990 066018	4,55	3,65	ryczałt	4,1	■	■
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	16 kaps.	5909990 066117	8,32	7,29	ryczałt	4,23	■	■
Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5ml	100 ml	5909990 083619	8,49	8,49	ryczałt	3,2	■	■
Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 125/5 mg/ml	60 ml	5909990 086016	5,64	2,55	ryczałt	5,64	■	■

Analiza ekonomiczna glikopironiowego bromku (Seebri Breezhaler®)  
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt za pacjenta - NFZ	Koszt za DDD - wspólna
Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,125 g/5 ml	60 ml (5,1 g)	5909990 086580	4,74	2,55	ryczałt	4,74	■	■
Ospamox, tabl. powl., 0,5 g	16 tabl.	5909990 293124	8,23	7,29	ryczałt	4,14	■	■
Ospamox, tabl. powl., 0,75 g	16 tabl.	5909990 293223	11,94	10,94	ryczałt	4,2	■	■
Ospamox, tabl. powl., 1 g	16 tabl.	5909990 293322	14,03	14,03	ryczałt	3,2	■	■
Ospamox 1000 mg, tabl., 1 000 mg	20 tabl.	5909990 778041	18,03	18,03	ryczałt	3,2	■	■

na podstawie [34]; DDD= 1 g ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01CA04](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01CA04), ostatni dostęp 23.01.2013 r.)

**Tabela 74**  
**Refundowane leki prednizonu**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt/DDD - NFZ	Koszt/DDD - wspólna
Encortolon, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990170715	6,73	6,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2	■	■
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	3,96	0,8	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,16	■	■
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	3,96	0,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,96	■	■
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016	6,01	3,98	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,03	■	■
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016	6,01	3,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,23	■	■
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023	20,88	19,9	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,98	■	■

Analiza ekonomiczna glikopironiowego bromku (Seebri Breezhaler®)  
w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt/DDD - NFZ	Koszt/DDD - wspólna
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023	20,88	19,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,31	■	■
Encorton, tabl., 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329	11,34	7,96	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,38	■	■
Encorton, tabl., 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329	11,34	7,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,58	■	■
Encorton, tabl., 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428	15,92	15,92	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0	■	■
Encorton, tabl., 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428	15,92	15,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,27	■	■

Na podstawie [62]; DDD= 10 mg ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=H02AB07](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H02AB07), ostatni dostęp 23.01.2013 r.)



## 9. SPIS TABEL

Tabela 3 Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu – średnia wieku i rozkład płci.....	21
Tabela 4 Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkład stopnia ciężkości POChP .....	21
Tabela 5 Wartość <i>trough</i> FEV <sub>1</sub> po 24 h, 12 tyg., 26. tyg. i 52 tyg. (GLOW 2) .....	22
Tabela 6 Miesięczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami ciężkości POChP w początkowym okresie leczenia (4 tyg.).....	23
Tabela 7 Trzymiesięczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami ciężkości POChP w początkowym okresie leczenia (12 tyg.).....	23
Tabela 8 Współczynniki równania regresji wyznaczającego wartości należne FEV <sub>1</sub> w populacji zdrowej pacjentów [17] .....	25
Tabela 9 Iloraz częstości (GLY vs placebo i TIO vs placebo) oraz odsetek zaostrzeń POChP w grupie placebo .....	26
Tabela 10 Prawdopodobieństwo zaostrzeń w poszczególnych stopniach zaawansowania POChP ....	27
Tabela 12 Prawdopodobieństwo zgonu z powodu POChP .....	28

[Redacted content]

**Tabela 39 Zestawienie najczęściej wykorzystywanych użyteczności stanów zdrowia POChP .....47**

**Tabela 40 Zestawienie użyteczności stanów zdrowia POChP wykorzystanych w analizie wrażliwości .....48**

**Tabela 41 Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności .....48**

**Tabela 42 Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry kosztowe .....49**

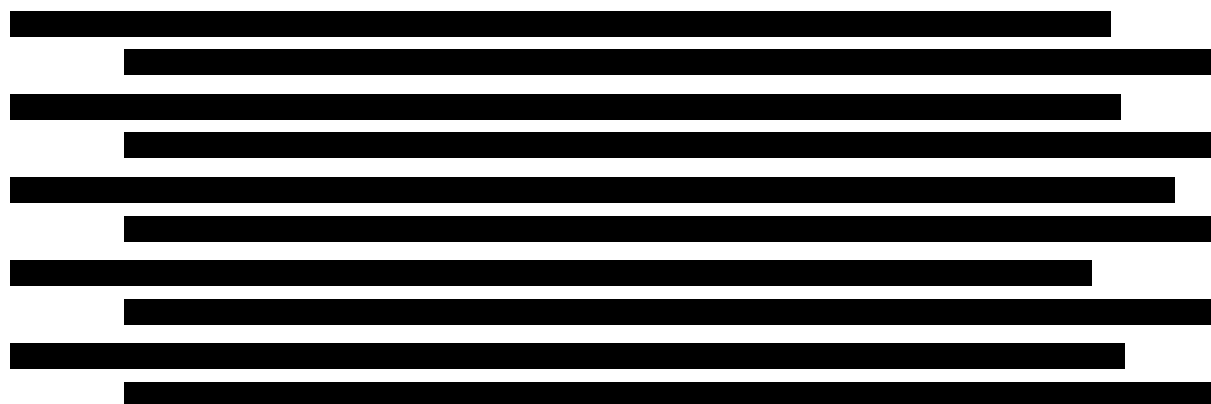
[Redacted content]

**Tabela 58 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 17.01.2013 r.) .....84**

**Tabela 59 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (data wyszukiwania 17.01.2013 r.) .....86**

<b>Tabela 60 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data wyszukiwania 17.01.2013 r.)</b> .....	<b>86</b>
<b>Tabela 61 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEAR (data wyszukiwania 17.01.2013 r.)</b> .....	<b>87</b>
<b>Tabela 62 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej NICE (data wyszukiwania 17.01.2013 r.)</b> .....	<b>87</b>
<b>Tabela 63 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w wyszukiwarce Google</b> .....	<b>88</b>
<b>Tabela 64 Analiza ekonomiczna oceniająca opłacalność stosowania Seebri Breezhaler® w leczeniu POChP: <i>Baldwin 20012</i></b> .....	<b>90</b>
<b>Tabela 65 Analiza ekonomiczna oceniająca opłacalność stosowania Seebri Breezhaler® w leczeniu POChP: <i>SMC 2013</i></b> .....	<b>91</b>
<b>Tabela 66 Analiza ekonomiczna oceniająca opłacalność stosowania Seebri Breezhaler® w leczeniu POChP: <i>CDEC 2013</i></b> .....	<b>92</b>
<b>Tabela 67 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 18.01.2013 r.)</b> .....	<b>93</b>
<b>Tabela 68 Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data wyszukiwania 18.01.2013 r.)</b> .....	<b>95</b>
<b>Tabela 69 Ceny punktów uwzględnionych świadczeń</b> .....	<b>97</b>
<b>Tabela 70 Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2011 r. [20]</b> .....	<b>97</b>
<b>Tabela 71 Refundowane leki metyloksantyn (teofilina)</b> .....	<b>98</b>
<b>Tabela 72 Refundowane leki budesonidu</b> .....	<b>99</b>
<b>Tabela 73 Refundowane leki amoksycyliny</b> .....	<b>100</b>
<b>Tabela 74 Refundowane leki prednizonu</b> .....	<b>103</b>

## 10. SPIS WYKRESÓW



Wykres 6 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne....	89
Wykres 7 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) - użyteczności.....	96

## **11. SPIS RYSUNKÓW**



## 12. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. (ostatni dostęp 28.01.2013 r.)  
[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).
2. *ATC/DDD Index 2012*. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.  
[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatni dostęp 22.01.2013 r.)
3. Atsou K., Chouaid C., Hejblum G. *Simulation-based estimates of effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. PLoS One. 2011; 6(9):e24870. Epub 2011 Sep 14.
4. Baldwin M., Thuresson P-O., Asukai Y, The potential cost-effectiveness of glycopyrronium bromide, a novel LAMA. Abstrakt konferencyjny dostępny online  
[https://www.ersnetsecure.org/public/prq\\_congres.abstract?ww\\_i\\_presentation=56867](https://www.ersnetsecure.org/public/prq_congres.abstract?ww_i_presentation=56867), <http://www.ers-education.org/pages/default.aspx?id=-2828&idBrowse=119845&det=1>, [http://www.ers-education.org/ersMade/abstract\\_print\\_12/files/122.pdf](http://www.ers-education.org/ersMade/abstract_print_12/files/122.pdf) (ostatni dostęp 18.01.2013 r.)
5. Baldwin M., Thuresson P-O., Asukai Y. *Cost-effectiveness of glycopyrronium, a novel long-acting muscarinic antagonist (LAMA)*. ERS Annual Congress, Vienna 2012 (poster). Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę firmę Novartis Poland Sp. z o.o.
6. Baza leków portalu Medycyna Praktyczna: <http://bazalekow.mp.pl/> (stan na dzień 22.01.2013 r.)
7. Baza: *Cost-Effectiveness Analysis Registry*: <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx> (ostatni dostęp 18.01.2013 r.)
8. Borg S., Ericsson A., Wedzicha J., Gulsvik A., Lundbäck B., Donaldson GC., Sullivan SD. *A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease*. Value Health. 2004 Mar-Apr;7(2):153-67.
9. Calverley PM., Anderson JA., Celli B., et al. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2007 Feb 22; 356(8): 775-89.
10. Celli BR., Thomas NE., Anderson JA., et al. *Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study*. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Aug 15;178(4):332-8.
11. Charakterystyka produktu leczniczego Duomox® (amoksycylina): <http://leki.urpl.gov.pl/files/Duomox.pdf> (ostatni dostęp 22.01.2013 r.)
12. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva® (tiotropium): <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1170,spiriva.html>
13. Charakterystyka produktu leczniczego Seebri Breezhaler® - glikopironiowy bromek  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002430/WC500133769.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf) (ostatni dostęp 28.01.2013 r.)
14. Chuck A., Jacobs P., Mayers I., Marciniuk D. *Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease*. Can Respir J. 2008 Nov-Dec;15(8):437-43.
15. Dusser D., Bravo ML., Iacono P. *The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD*. Eur Respir J 2006 Mar;27(3):547-55.

16. Earnshaw SR., Wilson MR., Dalal AA., Chambers MG., Jhingran P., Stanford R., Mapel DW. *Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD*. *Respir Med*. 2009 Jan;103(1):12-21. Epub 2008 Nov 17.
17. Falaschetti E., Laiho J., Primatesta P., Purdon S. *Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England*. *Eur Respir J* 2004 Mar;23(3):456-63.
- ██  
██  
██  
██  
██
19. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Dostępne online: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf) (ostatni dostęp 28.01.2013 r.)
20. Główny Urząd Statystyczny, *Trwanie życia w 2011 r.*, Data publikacji 02.08.2012 [http://www.stat.gov.pl/qus/5840\\_4721\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/qus/5840_4721_PLK_HTML.htm) (ostatni dostęp 28.01.2013) [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/qus/LUD\\_trwanie\\_zycia\\_2011.zip](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/qus/LUD_trwanie_zycia_2011.zip)
21. Główny Urząd Statystyczny: Wstępny szacunek produktu krajowego brutto w III kwartale 2012 r., [http://www.stat.gov.pl/qus/5840\\_4403\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/qus/5840_4403_PLK_HTML.htm) (ostatni dostęp 22.01.2013 r.)
22. Główny Urząd Statystyczny. Ludność w gminach według stanu w dniu 31.12.2011 r. bilans opracowany w oparciu o wyniki NSP'2011. [http://www.stat.gov.pl/qus/5840\\_13211\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/qus/5840_13211_PLK_HTML.htm) (plik XLS, ostatni dostęp 22.01.2013 r.)
23. Górecka D., Jassem E., Pierzchała W., Śliwiński P. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)*. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 3: 220-254.
24. Hoogendoorn M., Feenstra TL., Hoogenveen RT., Rutten-van Mölken MP. *Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD*. *Thorax*. 2010 Aug;65(8):711-8.
25. Instytut Arcana, Walczak J., Czarny-Ozga I., Jarosz J. Analiza efektywności klinicznej dla leku Seebri Breezhaler® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, stosowanym w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Kraków 2013 (praca niepublikowana).
26. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2013 (stan na 08.01.2013 r.): <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>
27. Jahnz-Różyk K., Targowski T., From S. *Koszty leczenia zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych w 2007 roku – wyniki wielośrodkowego badania polskiego*. *Pol. Merk. Lek.*, 2009, XXVI, 153, 208.
28. Jahnz-Różyk K., Targowski T., From S. *Porównanie kosztów leczenia umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w Polsce w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych*. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 426–431.
29. Kerwin E., Hébert J., Gallagher N., Martin C., Overend T., Alagappan V.K.T., Lu Y., Banerji D. *Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: The GLOW2 study*. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106–1114.

30. Lock K., Wilson K., Murphy D., Riesco JA. *A cost-effectiveness model of smoking cessation based on a randomised controlled trial of varenicline versus placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Expert Opin Pharmacother. 2011 Dec;12(17):2613-26. Epub 2011 Oct 21.
31. Maniadaakis N., Tzanakis N., Fragoulakis V., Hatzikou M., Siafakas N. *Economic evaluation of tiotropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Greece*. Curr Med Res Opin. 2006 Aug;22(8):1599-607.
32. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-wrzesień 2012): <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5252> (ostatni dostęp 22.01.2013 r.)
33. National Clinical Guideline Centre. (2010) *Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care*. London: National Clinical Guideline Centre: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English> (ostatni dostęp 28.01.2013 r.)
34. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013. Dz.Urz.MZ.2012.103 z dnia 21 grudnia 2012 r.
35. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
36. Oostenbrink JB., Rutten-van Mólken MP., Monz BU., FitzGerald JM. *Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries*. Value Health. 2005 Jan-Feb;8(1):32-46.
37. Pierzchała W., Barczyk A., Górecka D., Śliwiński P., Zieliński J. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)*. Pneumonol. Alergorol. Pol. 2010; 78, 5: 318-347.
38. Qaseem A., Wilt TJ., Weinberger SE., Hanania NA., Criner G., van der Molen T., Marciniuk DD., Denberg T., Schünemann H., Wedzicha W., MacDonald R., Shekelle P.; American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. *Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society*. Ann Intern Med. 2 August 2011;155(3):179-191.
39. Resource utilization GLOW 2 (CNVA237A2303). Niepublikowane dane z raportu końcowego badania GLOW2 (udostępnione przez producenta leku - firmę Novartis).
40. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
41. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. Dz.U. 2010 nr 208 poz. 1376.
42. Rutten-van Mólken M., Oostenbrink JB., Miravittles M., Monz BU. *Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain*. Eur J Health Econ (2007) 8: 123-135.



43. Rutten-van Mólken MP., Oostenbrink JB., Tashkin DP., Burkhart D., Monz BU. *Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages?* Chest. 2006 Oct;130(4):1117-28.
44. Scottish Medicines Consortium, Ocena finansowania leku Seebri Breezhaler®, SMC No. (829/12). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/glycopyrronium Seebri Breezhaler FINAL December 2012 amended 070113 for website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/glycopyrronium%20Seebri%20Breezhaler%20FINAL%20December%202012%20amended%20070113%20for%20website.pdf) (ostatni dostęp 18.01.2013 r.)
45. Szende A., Leidy NK., Ståhl E., Svensson K. *Estimating health utilities in patients with asthma and COPD: evidence on the performance of EQ-5D and SF-6D.* Qual Life Res. 2009 Mar;18(2):267-72. Epub 2008 Dec 23.
46. Świerczyńska-Krępa M., Świerczyński Z., Szenborn L., i inni. *Choroby dróg oddechowych.* W: *Choroby wewnętrzne.* Stan wiedzy na rok 2011. Szczeklik A (red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 593-634.
47. Tashkin, et al. *A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Oct 2008; 359 (15):1543-54.
48. 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.
49. *Waga i nadwaga Polaków – wyniki badań ankietowych.* Badania przeprowadziła firma Estymator we wrześniu 2006 roku na reprezentatywnej, 800 osobowej próbie mieszkańców Polski w wieku od 18 do 80 lat. [http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA I NADWAGA POLAKOW raport.pdf](http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW_raport.pdf) (ostatni dostęp 28.01.2013).
50. WHO. *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE)* - (ostatni dostęp 28.01.2013 r.): [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html)
51. Wymiar czasu pracy: [http://www.kalendarzswiat.pl/wymiar\\_czasu\\_pracy/2011](http://www.kalendarzswiat.pl/wymiar_czasu_pracy/2011) (ostatni dostęp 28.01.2013 r.).
52. Załącznik do zarządzenia Nr 76/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 listopada 2012 r.
53. Załącznik Nr 1 do Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010. Monitor Polski 2012 r. pozycja 836.
54. Załącznik nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 października 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej („Wykaz oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej”). Dz.U. z 2010 r. Nr 192, poz. 1286.
55. Załącznik Nr 1 do Zarządzenia Nr 89/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
56. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).
57. Załącznik nr 12 do zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Charakterystyka JGP”).

58. Załącznik Nr 1n do Zarządzenia Nr 53/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza („Katalog zakresu świadczeń”).
59. Załącznik Nr 5a do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – „Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”.
60. Załącznik Nr 7 do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – „Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych”.
61. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 7 listopada 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
62. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.  
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=031839>  
(ostatni dostęp 28.05.2013 r.)
63. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH at al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 1, Issue 3, Pages 199 - 209, May 2013.
64. The Canadian Drug Expert Committee. CDEC FINAL RECOMMENDATION, GLYCOPYRRONIUM BROMIDE (Seebri–Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2013. Dostęp online [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Seebri-May-17-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Seebri-May-17-13.pdf) (ostatni dostęp 29.05.013 r.)