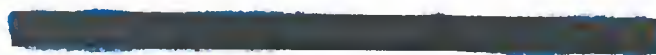


**Bromek aklidyny (Bretaris Genuair®)
w leczeniu przewlekłej obturacyjnej
choroby płuc**

Analiza minimalizacji kosztów



Warszawa
październik 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Almirall Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Almirall Sp. z o.o.

Ul Pileckiego 63

02-781 Warszawa

tel. +48 22 330 02 57

Fax. +48 22 313 01 57

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Artur Śmiarowski

General Manager

artur.smiarowski@almirall.com

Almirall Sp. z o.o.

Ul Pileckiego 63

02-781 Warszawa

tel. +48 22 (22) 330 02 57

fax +48 22 (22) 313 01 57

Cytowanie:

[REDACTED]

[REDACTED]

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania aklidyny (bromku aklidyny; Bretaris Genuair[®], Almirall) w porównaniu z tiotropium (Spiriva[®], Boehringer Ingelheim) zakładając finansowanie aklidyny ze środków publicznych we wskazaniu:

[Redacted text block]

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie aklidyny i tiotropium w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, ze stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorecy.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Koszt nabycia tiotropium przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. Koszty nie zmieniły się w projekcie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. Założono stały poziom marż hurtowych w horyzoncie czasowym analizy, tj. aktualny na dzień przygotowania analizy (6%).

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W wariancie 2 [REDACTED]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

- Finansowanie aklidyny ze środków publicznych zapewni dostęp do terapii o udowodnionej sztuczności i rekomendowanej przez Światową Inicjatywę Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*).

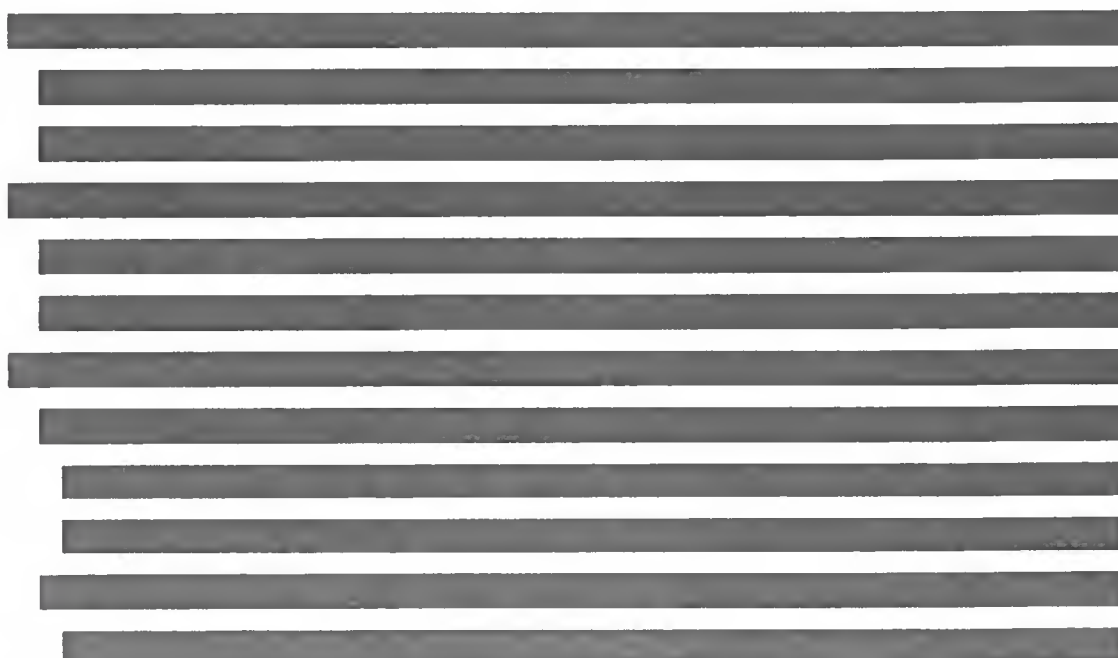


Słowa kluczowe

bromek aklidyny, aklidyna, przewlekła obturacyjna choroba płuc, analiza minimalizacji kosztów

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Skróty i akronimy	12
1 Cel analizy	13
2 Uzasadnienie kliniczne	14
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	16
4 Zakres analizy - minimalne wymagania	19
5 Populacja	21
6 Strategia i technika analityczna	21
7 Perspektywa	21
8 Horyzont czasowy analizy	22
9 Parametry	22
9.1 Koszt nabycia substancji czynnej	22
9.1.1 Wariant 1	24
9.1.2 Wariant 2	25
10 Wyniki - wariant 1	27





11 Wyniki - wariant 2 39

12 Ograniczenia i dyskusja..... 51

13 Wnioski końcowe 53

14 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych 55

14.1 Współczynnik kosztów użyteczności dla wnioskowanej technologii 59

14.2 Współczynnik kosztów użyteczności dla technologii opcjonalnej 60

14.3 Kalkulacja ceny zbytu netto 62

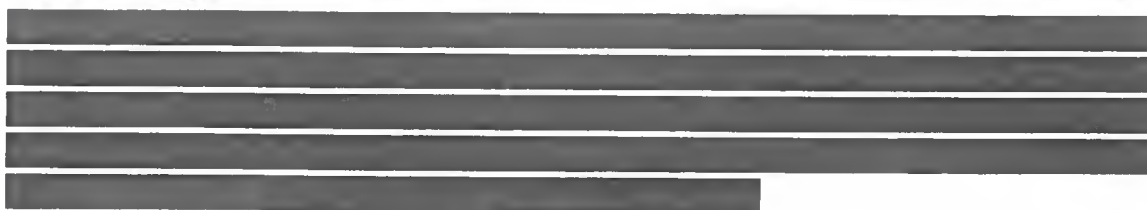
15 Szacowanie ceny zbytu netto aklidyny 66

16 Aneks..... 69

16.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	69
16.2	Przegląd systematyczny wartości użyteczności stosowanych w analizach kosztów-użyteczności.....	73
16.3	Wyniki badania Beier 2013	79
17	Spis tabel.....	81
18	Spis ilustracji.....	85
19	Piśmiennictwo	86






1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania aklidyny (bromku aklidyny, Bretaris Genuair®, Almirall) w porównaniu z tiotropium (Spiriva®, Boehringer Ingelheim) zakładając finansowanie aklidyny ze środków publicznych we wskazaniu:



W poniższej tabeli przedstawiono kontekst wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tabela 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	   <ul style="list-style-type: none"> 
interwencja (I)	bromek aklidyny (Bretaris Genuair®, Almirall)
komparator (C)	bromek tiotropium (Spiriva®, Boehringer Ingelheim)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none">podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznychpublicznych wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy
horyzont czasowy	1 rok
scenariusz	finansowanie w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
parametry	koszt nabycia substancji czynnych
wyniki (O)	bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem substancji czynnych

Skróty i akronimy

AOTM Agencja Oceny Technologii Medycznych

ACL bromek aklidyny

Narodowy Fundusz Zdrowia

placebo

przewlekła obturacyjna choroba płuc

instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

T10 bromek tiotropium

2 Uzasadnienie kliniczne

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej¹ dla problemu decyzyjnego², nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze którejkolwiek z analizowanych substancji czynnych w kontekście ocenianych punktów końcowych.

Wnioskowanie o skuteczności bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 µg/d było możliwe w oparciu o wyniki porównania pośredniego.

Należy podkreślić, że za podwyższeniem wiarygodności wyników porównania pośredniego przemawiają wyniki najnowszego badania bezpośrednio porównującego aklidynę z tiotropium przez okres 6 tygodni (badanie Beier 2013),³ które są spójne i wykazują, że nie można wskazać przewagi skuteczności ani bezpieczeństwa którejkolwiek z analizowanych długo działających leków przeciwcholinergicznych (patrz rozdział 16.2).

Porównywalną skuteczność w ramach metaanalizy sieciowej wykazano m.in. w odniesieniu do FEV₁, wyniku kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*, wyniku kwestionariusza *Transition Dyspnea Index (TDI)*, odsetka chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w ciągu 24 tygodni oraz częstości występowania zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W kontekście 2 ostatnich ocenianych punktów końcowych pomimo braku formalnej istotności statystycznej, prawdopodobieństwa, że aklidyna jest lepsza od tiotropium wyniosły odpowiednio 80% i 66%.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne dotyczące skuteczności wynikające z zastosowania aklidyny i tiotropium w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (na podstawie porównania pośredniego).

Tabela 2. Analiza skuteczności aklidyna vs tiotropium - zestawienie wyników.

Punkt końcowy	ACL vs PLA, wartość [95%CrI]	TIO vs PLA, wartość [95%CrI]	ACL vs TIO, różnica [95%CrI]	p
Aklidinium 400 µg/2xd vs tiotropium 18 µg/d				
Wartość FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki po 12 tyg. (I)	0,11 [0,07; 0,15]	0,12 [0,10; 0,14]	-0,01 [-0,05; 0,04]	ns
Wartość FEV ₁ przed podaniem kolejnej dawki po 24 tyg. (I)	0,13 [0,07; 0,19]	0,11 [0,08; 0,15]	0,02 [-0,05; 0,08]	ns

Bromek aklidyny (Bretaris Genuar[®]) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
- analiza minimalizacji kosztów

Punkt końcowy	ACL vs PLA, wartość [95%CrI]	TiO vs PLA, wartość [95%CrI]	ACL vs TiO, różnica [95%CrI]	p
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wynik kwestionariusza SGRQ po 12 tyg. (pkt)	-3,34 [-4,77; 1,93]	-2,34 [-3,45; -1,23]	-1,00 [-2,81; 0,80]	ns
Wynik kwestionariusza SGRQ po 24 tyg. (pkt)	-4,63 [-6,85; -2,42]	-2,50 [-3,02; -1,96]	-2,14 [-4,42; 0,13]	ns
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wynik kwestionariusza TDI po 12 tyg. (pkt)	0,93 [0,53; 1,33]	0,77 [0,53; 1,02]	0,16 [-0,31; 0,63]	ns
Wynik kwestionariusza TDI po 24 tyg. (pkt)	1,00 [0,43; 1,57]	0,92 [0,70; 1,13]	0,08 [-0,53; 0,69]	ns
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ACL - bromek aklidyny; TiO – bromek tiotropium; PLA - placebo.

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne dotyczące bezpieczeństwa wynikające z zastosowania aklidyny i tiotropium w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (na podstawie porównania pośredniego).

Tabela 3. Analiza bezpieczeństwa aklidyna vs tiotropium – zestawienie wyników.

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	ns
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	ns
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	ns
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	ns
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	ns
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	ns
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	ns
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	ns

ACL – bromek aklidyny; TIO – bromek tiotropium; PłA – placebo.

Powyższe wnioski uzasadniają przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów.

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

W celu zapewnienia realnego dostępu do bromku aklidyny – terapii o udowodnionej sztuczności¹ i rekomendowanej przez Światową Inicjatywę Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)⁴ cena leku została dostosowana poprzez ustanowienie jej na minimalnej wartości niezbędnej do spełnienia ustawowego warunku kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z rozporządzeniem z dnia 17 września 2012 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2013 r.,⁵ minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2013 roku ustalono w wysokości 1 600 PLN. Zgodnie z projektem rozporządzenia z 16 lipca 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r.,⁶ minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2014 roku ustalono w wysokości 1 680 PLN.

[Redacted content]



Tabela 4. Wnioskowana cena preparatu Bretaris Genuair[®] (30 DDD, z uwzględnieniem marży hurtowej na poziomie 6% w 2013 roku).

[REDACTED]

Dodatkowe uzasadnienie grupy limitowej oraz poziomu finansowania przedstawiono w Aneksie I.

[REDACTED]

4 Zakres analizy – minimalne wymagania

Ze względu na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa aklidyny i tiotropium wykonano analizę minimalizacji kosztów.

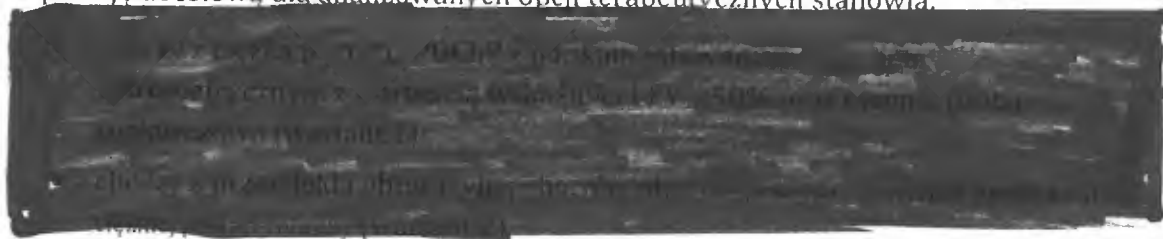
Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3 [REDACTED]

[REDACTED]

5 Populacja

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aklidyna jest wskazana w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i jej stosowanie nie jest ograniczone ciężkością choroby.⁷

Populację docelową dla analizowanych opcji terapeutycznych stanowią:



6 Strategia i technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono *de novo* na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej.¹ Uznając porównywalną skuteczność aklidyny i tiotropium przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, ze stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

7 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu

[REDACTED]

- oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz tj.:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

8 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.

9 Parametry

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, ze stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Ze względu na charakter analizy wyników nie dyskontowano.

9.1 Koszt nabycia substancji czynnej

Aktualnie refundowane preparaty tiotropium (jedyna substancja czynna w grupie limitowej 201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe^{b)}) zestawiono w poniższej tabeli.

Preparaty tiotropium zostały zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej w ciężkiej postaci POChP oraz do odpłatności 30% w pozostałych postaciach. Koszt tiotropium oszacowano z uwzględnieniem marży hurtowej na poziomie 6% w 2013 roku.

Tabela 5. Preparaty tiotropium w ramach grupy limitowej 201.2 (z uwzględnieniem marży hurtowej na poziomie 6% w 2013 roku).

Substancja	Nazwa,	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość ref. PLN	Wysokość dopłaty, PLN
Tiotropium	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę	119,84	141,88	141,88	Ciężka postać POChP*	ryczałt	138,68	3,20
		125,19†	147,55	141,88	Ciężka postać POChP*	ryczałt	138,68	8,87

Bromek aklidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
- analiza minimalizacji kosztów

inhalacyjną; 30 kaps. (blis.); 30 DDD	119,84	141,88	141,88	We wszystkich wskazaniach**	30%	99,32	42,56
	125,19†	147,55	141,88	We wszystkich wskazaniach**	30%	99,32	48,23

Stan na dzień 1 wrzesień 2013, brak zmian cen w projekcie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.;

*Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową;

**We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;

†30 kaps. (blis. + Handihaler).

[Redacted table content]

Tabela 6. Wnioskowana cena preparatu Bretaris Genuair® (30 DDD; z uwzględnieniem marży hurtowej na poziomie 6% w 2013 roku).

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Najtańszy preparat tiotropium nie zawiera inhalatora, preparat aklidyny jest dostarczany łącznie z inhalatorem.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

urzędowa cena zbytu 107,86 PLN/opak.

[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 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 text block]

9.1.2 Wariant 2

[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]

10 Wyniki - wariant 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[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 text block]

[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]

Bromek aklidyny (Bretaris Genuair[®]) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
- analiza minimalizacji kosztów

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

11 Wyniki – wariant 2

W wariancie 2 wnioskowana jest kwalifikacja bromku aklidyny do odpłatności 30% w populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do ciężkiej postaci POChP.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 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 text block]

[Redacted text block]

[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]

Bromek akolidyny (Bretaris Genuair[®]) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
- analiza minimalizacji kosztów

[Redacted header]

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

[Redacted header]

[Redacted header]

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

[Redacted header]

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

12 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę kosztów stosowania aklidyny (bromku aklidyny; Bretaris Genuair[®], Almirall) w porównaniu z tiotropium (Spiriva[®], Boehringer Ingelheim) zakładając finansowanie aklidyny ze środków publicznych we wskazaniu:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest jednak uzasadnione w kontekście wyników przeprowadzonej analizy klinicznej.

Koszt nabycia tiotropium przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. Koszty poszczególnych preparatów są jednak zgodne z Projektem Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

W analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. Niemniej jednak, uznanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii na jednakowym poziomie daje podstawy do wnioskowania, że powyższe zdarzenia będą występować ze zbliżoną częstością u wszystkich chorych.

Analizie wrażliwości (analiza wariantów dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego) poddano wysokość zwrotu kwoty odpowiadającej iloczynowi odpowiednio 3% i 5% urzędowej ceny zbytu bromku tiotropium oraz liczby opakowań tego leku, których koszt został poniesiony w kolejnym roku kalendarzowym przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Założono stały poziom marż hurtowych w horyzoncie czasowym analizy, co jest założeniem upraszczającym. Ustawowe obniżenie marży hurtowej z 6% w 2013 r. do 5% w 2014 r. w identyczny sposób obniża ceny analizowanych leków, i nie ma wpływu na wnioskowanie. Przyjęte marże odpowiadają stanowi faktycznemu na dzień

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

13 Wnioski końcowe

W niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów stosowania aklidyny (bromku aklidyny; Bretaris Genuair®, Almirall) w porównaniu z tiotropium (Spiriva®, Boehringer Ingelheim) zakładając finansowanie aklidyny ze środków publicznych zgodnie z obowiązującą ustawą refundacyjną we wskazaniu:

2).

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

14 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

W przypadku wystąpienia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (ustawa z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) tj.: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze [ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych], nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”, analiza ekonomiczna powinna zawierać:


1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania **wnioskowanej technologii** i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby — jako liczba lat życia;
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania **technologii opcjonalnej** i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby — jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w punkcie 2.

Dla oszacowania wyżej wymienionych wartości, tj. oceny skumulowanych efektów zdrowotnych przeprowadzono przegląd systematyczny literatury najnowszych analiz kosztów-użyteczności, którego celem była identyfikacja wykorzystanych jednostkowych wartości użyteczności oraz długofalowych skutków stosowania aklidyny lub tiotropium w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY, ang. *quality adjusted life year*) lub lat życia (LYG, ang. *life year gained*).

Kryteria włączenia i wykluczenia, strategię wyszukiwania i selekcji badań oraz listę prac włączonych i wykluczonych przedstawiono w aneksie 16.2.

Do analizy włączono 6 publikacji.

Wszystkie włączone badania dotyczyły oceny efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem tiotropium (brak badań dotyczących aklidyny).



W badaniach niezależnie od techniki analitycznej i przyjętych wartości użyteczności skumulowane wartości zyskanych lat życia w pełnym zdrowiu podczas stosowania tiotropium, wyniosły:

- dla 1 roku 0,75 QALY;
- dla 4 lat 2,65 QALY;
- dla 5 lat 2,26-3,34 QALY;
- w horyzoncie dożywotnym 4,34-7,80 QALY.

Różnice, szczególnie w dożywotnym horyzoncie czasowym, mogą wynikać z różnych założeń dotyczących progresji choroby i długofalowej skuteczności leczenia.

Jedynie w badaniu Hertel 2012 i Zaniolo 2012 autorzy raportowali liczbę lat życia, która daje możliwość przybliżenia czasu trwania terapii. Tym samym do dalszych obliczeń wykorzystano dane z obu powyższych badań, zakładając, że liczba LYG, odpowiada liczbie lat stosowania leku.

Zyskane lata życia podczas stosowania TIO przyjęto na poziomie 8,1 LYG co pozwoliło na osiągnięcia 5,42 QALY u chorych z ciężką postacią choroby (badanie Hertel 2012).

Zyskane lata życia podczas stosowania TIO przyjęto na poziomie 8,04 LYG co pozwoliło na osiągnięcia 4,34 QALY u chorych z inną niż ciężką postacią choroby (badanie Zaniolo 2012).

Do uproszczonych wyliczeń współczynników kosztów użyteczności uwzględniono wyłącznie koszty leków.

Tabela 46. Wartości użyteczności wykorzystane w analizach kosztów użyteczności i skumulowane lata życia w pełnym zdrowiu.

Publikacja	Porównanie (populacja)	Źródło danych dt. użyteczności	Horyzont czasowy	Zysk QALY	Zysk LYG
Hertel 2012	tiotropium, roflumilast, salmeterol, salmeterol/flutikazon (ciężka POChP)	Calverley 2009, Rutten 2009	horyzont dożywotni	tiotropium dożywotni - 5,42 QALY	tiotropium - 8,10 LYG
Hettle 2012	tiotropium, standardowa terapia (POChP - umiarkowana do bardzo ciężkiej)	Rutten 2006	horyzont 4 letni	tiotropium 4 lat - 2,645 QALY	brak danych
Hoogendoorn 2012	tiotropium, salmeterol (POChP - umiarkowana do bardzo ciężkiej)	Oostenbrink 2005, Rutten 2006	horyzont 1 i 5 letni	tiotropium 1 rok - 0,746 QALY 5 lat - 3,26 QALY	brak danych
Hoogendoorn 2013	tiotropium, salmeterol (POChP - umiarkowana do bardzo ciężkiej)	Rutten 2006	horyzont 1 i 5 letni	tiotropium 1 rok - 0,747 QALY 5 lat - 3,355 QALY	brak danych
Price 2013	tiotropium, indakaterol, salmeterol (POChP - lekka do bardzo ciężkiej)	Asukai 2012 Rutten 2009	horyzont 5 letni i dożywotni	tiotropium 5 lat - 3,340 QALY dożywotni - 7,795 QALY	brak danych
Zamolo 2012	tiotropium, standardowa terapia (umiarkowana POChP)	Antonelli 2003	horyzont dożywotni	tiotropium dożywotni - 4,34 QALY	tiotropium dożywotni - 8,04 LYG

Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691): 685-694.

Rutten-van Molken MPMH, Hoogendoorn M, Lamers LM. Holistic preferences for 1-year health profiles describing fluctuations in health: The case of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(6):465-477.

Rutten-van Molken MP, Oostenbrink JB, Tashkin DP, Burkhardt 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).

Oostenbrink JB, Rutten-van Molken 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; 8: 32-46.

National Clinical Guideline Centre. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of adults with chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. National Institute for health and Clinical Excellence 2009. At: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/COPDDraftConsultationGuideline.pdf>

Asukai Y, Baldwin M, Mungapen L. Utility values for COPD patients based on the EQ-5D questionnaire from three indacaterol Phase III studies [abstract P84]. *Thorax*. 2012;67 Suppl 2:A1-193 (Poster presented at British Thoracic Society Winter Meeting, London; 5-7 December 2012).

Antonelli-Incalzi R, Imperiale, C., Bellia, V., Catalano, F., Scichilone, N., Pistelli, R., Rengo, F.: Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur. Respir. J.* 22, 444-449 (2003)

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

14.2.2 Inna niż ciężka postać POChP

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

[Redacted header information]

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

[Redacted header information]

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

[Redacted header information]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

Bromek aklidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
- analiza minimalizacji kosztów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



15 Szacowanie ceny zbytu netto aklidyny

W poniższych tabelach oszacowano ceny zbytu netto bromku aklidyny, przy których różnica pomiędzy kosztem stosowania aklidyny a kosztem stosowania tiotropium jest równa zero.

15.1 Ciężka postać POChP

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

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

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

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

15.2 Inna niż ciężka postać POChP

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

16 Aneks

16.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania bromku aklidyny w leczeniu chorych z POChP przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁹ Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 08.10.2013 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.M., W.W.).

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Bazę danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry* przeszukano używając następujących słów kluczowych: „aclidinium”, „eklira”, „tudorza”, „bretaris”.

Tabela 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania bromku aklidyny w leczeniu chorych z POChP w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 08.10.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	173 052
#2	Cost allocation [MH]	1 921
#3	Cost-benefit analysis [MH]	56 958
#4	Cost control [MH]	27 805
#5	Cost savings [MH]	8 229
#6	Cost of illness [MH]	16 398
#7	Cost sharing [MH]	3 453
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	173 052
#9	aclidinium bromide[nm]	42
#10	(3R)-3-((hydroxy(di-2-thienyl)acetyl)oxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo(2.2.2)octane bromide[tw]	1
#11	aclidinium[tw]	74
#12	eklira[tw]	1
#13	tudorza[tw]	3
#14	bretaris[tw]	0
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	74

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#16	#8 AND #15	1

Tabela 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania bromku aklidyny w leczeniu chorych z POChP w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answer*) do dnia 08.10.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	63 173
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	91 641
#3	'Cost of illness'/exp	13 479
#4	'Cost control'/exp	46 129
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 314
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	196 660
#7	'aclidinium'/exp	222
#8	aclidinium:ab,ti	124
#9	eklira:ab,ti	2
#10	tudorza:ab,ti	4
#11	bretaris:ab,ti	1
#12	'(3R)-3-((hydroxy(di-2-thienyl)acetyl)oxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo(2.2.2)octane bromide':ab,ti	1
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	229
#14	#6 AND #13	7

Tabela 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania bromku aklidyny w leczeniu chorych z POChP w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 08.10.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	20 266
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	14 344
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 077
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	819
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 053
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	36
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	20 226
#9	{aclidinium}:ti,ab,kw	74

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	(eklira):ti,ab,kw	0
#11	(tudorza):ti,ab,kw	0
#12	(bretaris):ti,ab,kw	0
#13	((3R)-3-((hydroxy(di-2-thienyl)acetyl)oxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo(2.2.2)octane bromide):ti,ab,kw	0
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	74
#15	#8 AND #14	0

Tabela 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania bromku aklidyny w leczeniu chorych z POChP w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 08.10.2013 r.

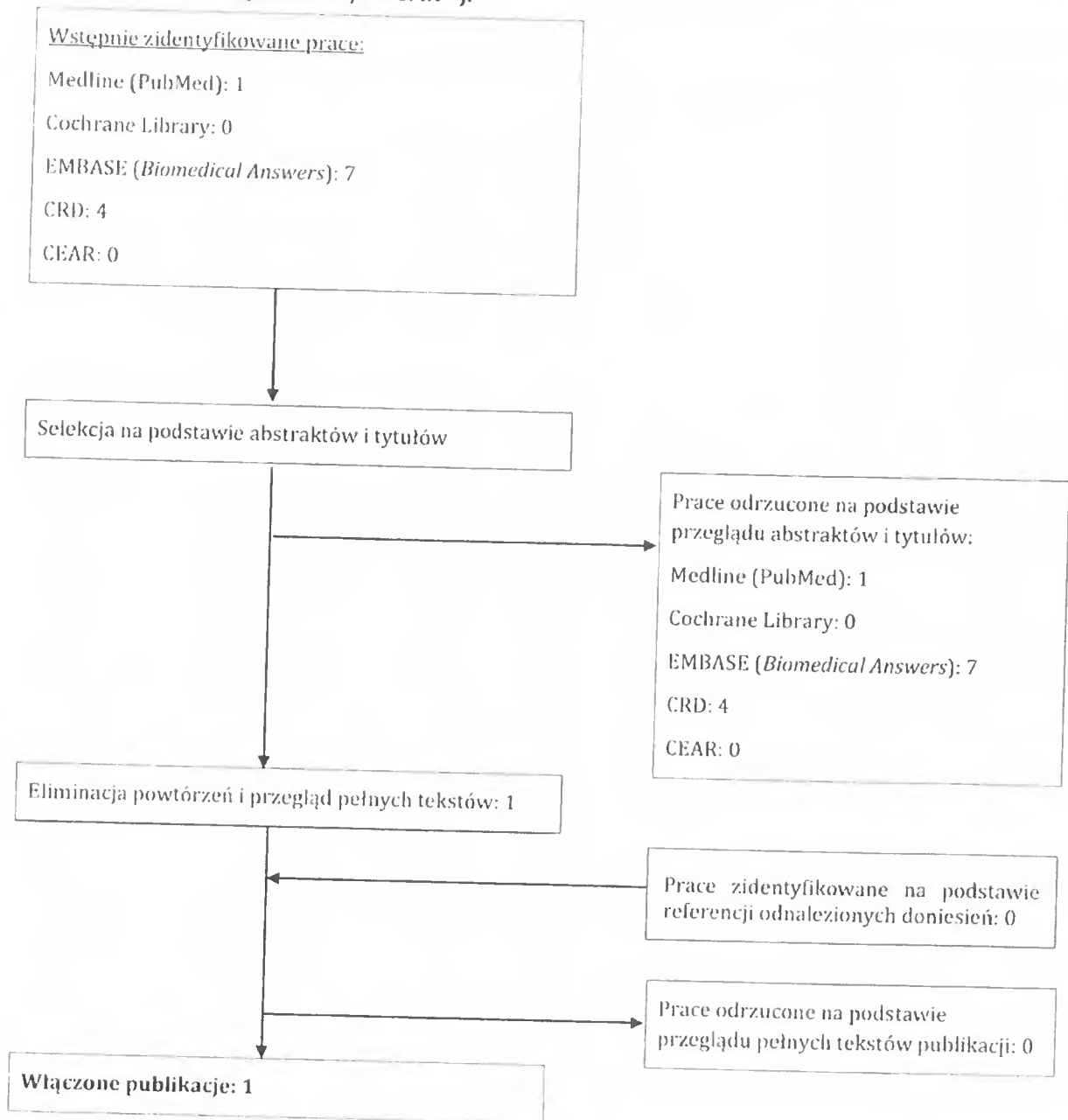
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	acridinium	4
#2	eklira	1
#3	tudorza	0
#4	bretaris	0
#5	#1 or #2 or #3 or #4	4

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 raport oceniający koszty stosowania bromku aklidyny i bromku tiotropium w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Celem raportu IQWiG¹⁰ była ocena stosowania bromku aklidyny w leczeniu chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc na podstawie dokumentacji złożonej przez Wnioskodawcę. Roczny koszt stosowania bromku aklidyny u jednego chorego oszacowano na 557,44 €, natomiast roczny koszt stosowania bromku tiotropium – na 609,64 € oraz 691,26 €, w zależności od stosowanej dawki leku.

Diagram wg QUOROM¹¹/PRISMA,¹² przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji publikacji, przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych u chorych z POChP - (diagram QUOROM¹¹/PRISMA¹²).



16.2 Przegląd systematyczny wartości użyteczności stosowanych w analizach kosztów-użyteczności

Celem przeglądu systematycznego literatury była identyfikacja wartości użyteczności wykorzystanych w najnowszych analizach kosztów użyteczności oraz określenie skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanych ze stosowaniem aklidyny lub tiotropium.

Włączono badania, które były analizami kosztów-użyteczności i w których przynajmniej jedno z ramion dotyczyło aklidyny lub tiotropium.

Włączono badania opublikowane pełnotekstowo w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

W celu identyfikacji najnowszych analiz ekonomicznych przeszukano bazy danych z datą odcięcia od 01.01.2012 r.

Strategie wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 10.02.2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.M., W.W.).

Bazę danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry* przeszukano używając następujących słów kluczowych: „aclidinium”, „eklira”, „tudorza”, „bretaris”, „tiotropium”, „spiriva”.

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tabela 71. Strategia wyszukiwania wartości użyteczności stosowanych w analizach kosztów-użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 10.02.2014r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	cost effectiveness[tw]	34 391
#2	cost utility[tw]	2 428
#3	#1 OR #2	35 378
#4	"aclidinium bromide"[Supplementary Concept]	48
#5	aclidinium[tw]	76
#6	eklira[tw]	1
#7	tudorza[tw]	3
#8	bretaris[tw]	0
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	76
#10	"tiotropium"[Supplementary Concept]	642

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	tiotropium[tw]	974
#12	spiriva[tw]	46
#13	#10 OR #11 OR #12	976
#14	#4 OR #13	1 027
#15	#3 AND #14	33
#16	Search #3 and #14 Filters: Publication date from 2012/01/01	11

Tabela 72. Strategia wyszukiwania wartości użyteczności stosowanych w analizach kosztów-użyteczności w systemie bazy EMBASE (*Embase.com*) do dnia 10.02.2014r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis'	5 765
#2	'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'	96 329
#3	#1 OR #2	98 669
#4	'aclidinium'/exp OR 'aclidinium'	271
#5	'eklira'/exp OR 'tudorza'/exp OR 'bretaris'/exp	256
#6	#4 OR #5	271
#7	'tiotropium'/exp OR tiotropium	3 198
#8	'spiriva'/exp OR spiriva	3 105
#9	#7 OR #8	3 202
#10	#6 or #9	3 308
#11	#3 AND #10	150
#12	#11 AND [2012-2014]/py	42

Tabela 73. Strategia wyszukiwania wartości użyteczności stosowanych w analizach kosztów-użyteczności w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 10.02.2014r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	cost utility analysis (Word variations have been searched)	5 731
#2	cost effectiveness analysis (Word variations have been searched)	23 892
#3	#1 OR #2	24 413
#4	aclidinium (Word variations have been searched)	87
#5	eklira or tudorza or Bretaris (Word variations have been searched)	2
#6	#4 OR #5	87
#7	tiotropium (Word variations have been searched)	633

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#8	spiriva (Word variations have been searched)	41
#9	#7 OR #8	637
#10	#6 OR #9	707
#11	#3 AND #10 (from 2012)	23
#12	#11 in Economic Evaluations	4

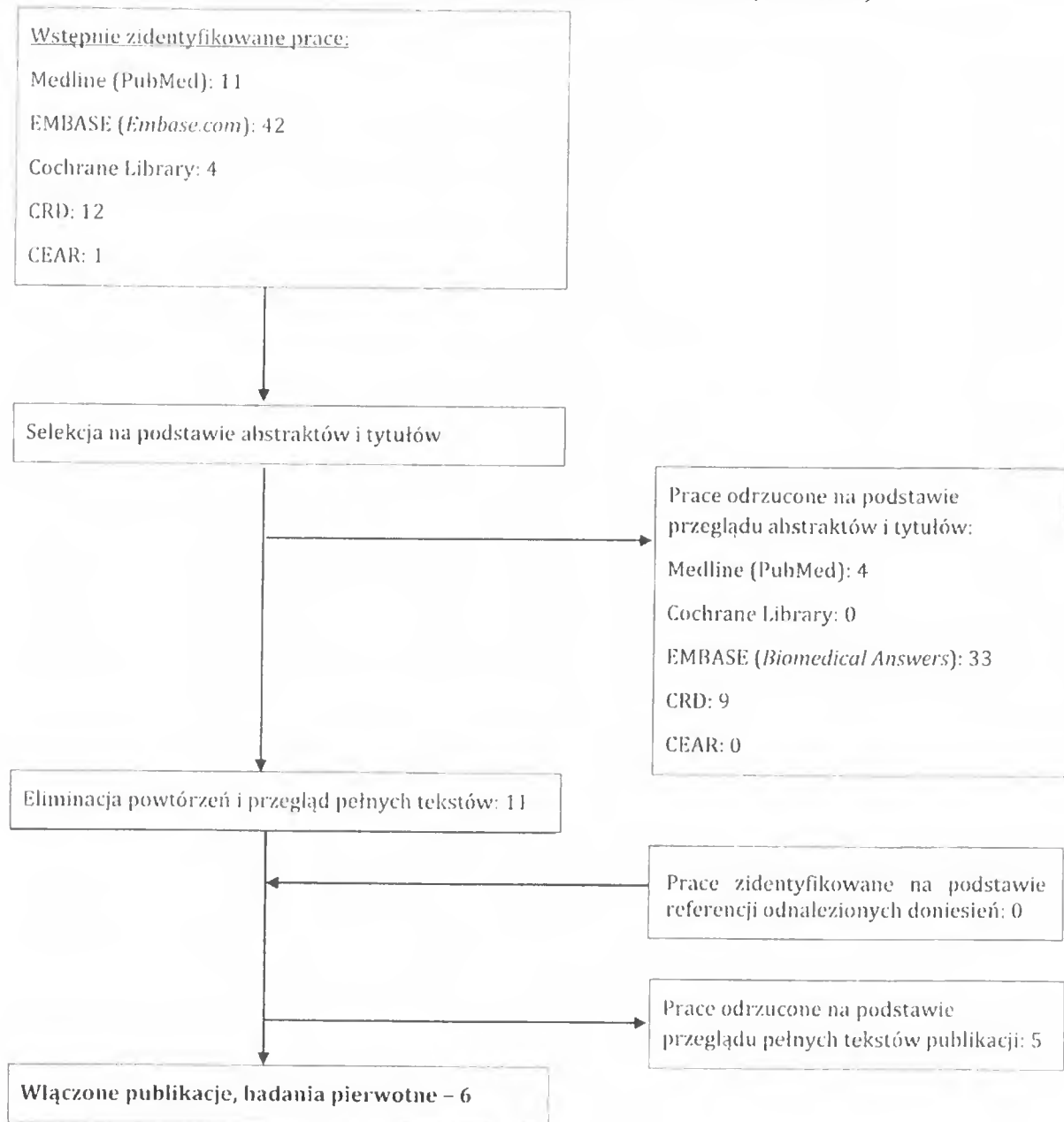
Tabela 74. Strategia wyszukiwania wartości użyteczności stosowanych w analizach kosztów-użyteczności w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 10.02.2014r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(aclidinium) OR (eklira or tudorza) OR (bretaris)	5
#2	(tiotropium) OR (spiriva)	70
#3	#1 OR #2	74
#4	* IN 2012	8 059
#5	#3 AND #4	12

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 publikacji (patrz tabela poniżej).

Diagram wg QUOROM¹¹/PRISMA,¹² przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji publikacji, przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dt. wartości użyteczności stosowanych w analizach kosztów-użyteczności – (diagram QUOROM¹¹/PRISMA¹²).




Tab. 1. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dt. wartości użyteczności stosowanych w analizach kosztów-użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Price 2013	Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, Malcolm B, Radwan A, Keyzor LA UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2013 Jun;11(3):259-74.
2	Hoogendoorn 2013	Hoogendoorn M, Al MJ, Beeh KM, Bowles D, Graf von der Schulenburg JM, Lungershausen J, Monz BH, Schmidt H, Vogelmeier C, Rutten-van Mölken MP. Cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol: the POET-COPD trial. <i>Eur Respir J</i> . 2013 Mar;41(3):556-64.
3	Hoogendoorn 2012	Hoogendoorn M, Kappelhoff BS, Overbeek JA, Wouters EF, Rutten-van Mölken MP. Which long-acting bronchodilator is most cost-effective for the treatment of COPD? <i>Neth J Med</i> . 2012 Oct;70(8):357-64.
4	Hettle 2012	Hettle R, Wouters H, Ayres J, Gani R, Kelly S, Lion M, Decramer M. Cost-utility analysis of tiotropium versus usual care in patients with COPD in the UK and Belgium. <i>Respir Med</i> . 2012 Dec;106(12):1722-33.
5	Hertel 2012	Hertel N, Kotchie RW, Samyshkin Y, Radford M, Humphreys S, Jameson K. Cost-effectiveness of available treatment options for patients suffering from severe COPD in the UK: a fully incremental analysis. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> . 2012;7:183-99.
6	Zaniolo 2012	Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, Miravittles M. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy. <i>Eur J Health Econ</i> . 2012 Feb;13(1):71-80.

Tab. 2. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Brosa-Riestra M, Pérez-Alcántara F, Borderias-Clau L, Galdiz-Iturri J, Riera-Febrer M, Figueras-Sabaté M. Cost-utility analysis of indacaterol versus tiotropium in the treatment of COPD in Spain. <i>Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles</i> 2013;10(3):89-97	publikacja w języku hiszpańskim
2	Simoens S. Cost-effectiveness of pharmacotherapy for COPD in ambulatory care: a review. <i>J Eval Clin Pract</i> . 2013 Dec;19(6):1004-11.	artykuł poglądowy, brak wartości użyteczności
3	Nielsen R, Kankaanranta H, Bjermer L, Lange P, Arnetorp S, Hedegaard M, Stenling A, Mittmann Cost effectiveness of adding budesonide/formoterol to tiotropium in COPD in four Nordic countries. <i>Respir Med</i> . 2013 Nov;107(11):1709-21.	brak wartości użyteczności

- 
- 4 Guillermo Ariza J, Thuresson PO, Machnicki G, Mungapen L, Kraemer M, Asukai Y, Fernando Giraldo L. The cost-effectiveness and budget impact of introducing indacaterol into the Colombian health system. *Value in Health Regional Issues* 2012; 1(2): 165-171
 - 5 Rutten-van Mólken MP, Goossens LM. Cost effectiveness of pharmacological maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence and methodological issues. *Pharmacoeconomics*. 2012 Apr;30(4):271-302.

16.3 Wyniki badania Beier 2013

Badanie Beier 2013 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 49 ośrodkach w 4 krajach (Czechy, Niemcy, Węgry, Polska). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu do placebo i bromku tiotropium u chorych ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Do badania włączono 414 chorych, których średni wiek wynosił 62,3 roku, a 67,2% stanowili mężczyźni. Chorych randomizowano do:


- grupy bromku aklidyny 400 µg/2xd (N=171);
- grupy bromku tiotropium 18 µg/d (N=158);
- grupy placebo (N=85).

Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 tygodni.

Skuteczność w badaniu oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i przynajmniej jedną późniejszą wartość FEV₁ (N=414). Do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=414).

Bezpośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny 400 µg/2xd w porównaniu z bromkiem tiotropium 18 µg/d w oparciu o badanie Beier 2013³ (czas stosowania leczenia 6 tygodni) wykazała:

- dla analizy skuteczności:
 - wzrost wartości FEV₁ AUC₀₋₂₄, FEV₁ AUC₁₂₋₂₄, FEV₁ AUC₀₋₁₂, FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku rano, FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki leku wieczorem, szczytowej wartości FEV₁ rano oraz szczytowej wartości FEV₁ wieczorem po 6 tygodniach był porównywalny w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d (odpowiednio: MD=0,01 l [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; MD=0,04 l [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns; MD=-0,02 l [95%CI: -0,07; 0,03], p=ns; MD=0,04 l [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns; MD=-0,04 l [95%CI: -0,09; 0,01], p=ns; MD=0,01 l [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns oraz MD=0,02 l [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns);
- dla analizy bezpieczeństwa:
 - częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych były niskie (≤2,5%) i zbliżone w grupach bromku aklidyny 400 µg/2xd i bromku tiotropium 18 µg/d;

- 
-
- odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia były niewielkie ($\leq 3,5\%$) i zbliżone w grupach bromku akolidyny 400 $\mu\text{g}/2\text{xd}$ i bromku tiotropium 18 $\mu\text{g}/\text{d}$.

18 Spis tabel

[Redacted content]



Tabela 73. Strategia wyszukiwania wartości użyteczności stosowanych w analizach kosztów-użyteczności w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 10.02.2014r.	74
Tabela 74. Strategia wyszukiwania wartości użyteczności stosowanych w analizach kosztów-użyteczności w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 10.02.2014r.	75

19 Spis ilustracji

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych u chorych z POChP - (diagram QUOROM ¹¹ /PRISMA ¹²).	72
Rysunek 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dt. wartości użyteczności stosowanych w analizach kosztów-użyteczności - (diagram QUOROM ¹¹ /PRISMA ¹²).	76

20 Piśmiennictwo

³ Beier J, Kirsten AM, Mrúz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil EG. Efficacy and Safety of Acclidinium Bromide Compared with Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 6-week, Randomized, Controlled Phase IIB Study. COPD. 2013 Aug;10(4):511-22.

⁴ Praca zbior. pod red. Decramer M. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD 2013.

http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf [dostęp 08.10.2013 r.]

⁵ Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2013 r. <http://www.dso.uj.edu.pl/documents/54627/3cdd5956-df4a-475d-9dfc-8b4b494d9e61> [dostęp 08.10.2013 r.]

⁶ Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. (projekt z dnia 16 lipca 2013 r.).

www.mpips.gov.pl/download/gfx/mpips/pl/defaultopisy/8183/1/1/03%20-%20projekt%20rozporzadzenia.pdf [dostęp 08.10.2013 r.]

⁷ Bretaris Genuair: Charakterystyka Produktu Leczniczego.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf [dostęp 08.10.2013 r.]

⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=032537> [dostęp 12.09.2013 r.]

⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters.

<http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [dostęp 08.10.2013 r.].

¹⁰ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung).

https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1 [dostęp 08.10.2013 r.]

¹¹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999; 354:1896-900.

¹² Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009; 6(7): e1000097.