

ANALIZA EKONOMICZNA

RELVAR ELLIPTA W LECZENIU ASTMY OSKRZELÓWEJ

Wersja 1.10

Joanna Krzystek
Marta Fedyna
Mateusz Hałdaś
Daria Kaowin
Maciej Ziobro

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: maj 2014

Kierownik projektu: Mateusz Hałdaś

Autorzy:

Joanna Krzystek	opracowanie arkusza kalkulacyjnego, metodyka analizy
Mateusz Hałdaś	koordynowanie prac, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy
Maciej Ziobro	analiza kosztów, opracowanie tekstu analizy
Marta Fedyna	opracowanie tekstu analizy
Daria Kacwin	opracowanie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń: Martyna Ksyta

Korekta językowa: Jakub Rutkowski

Kontrola merytoryczna: Jakub Rutkowski, Mateusz Hałdaś

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

Ul. Rzymowskiego 53,
02-697 Warszawa,
Polska

Zamawiającego reprezentowała:

Pani Marta Stasiak

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	8
1. ZAŁOŻENIA ANALIZY	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.2.1. Definicja astmy oskrzelowej.....	13
1.2.2. Klasyfikacja astmy oskrzelowej.....	13
1.2.3. Epidemiologia astmy oskrzelowej	14
1.2.4. Leczenie astmy	15
1.2.5. Jakość życia pacjentów z astmą.....	17
1.3. Interwencja oceniana	17
1.4. Komparatory	18
1.4.1. Flutykazonu propionian / salmeterol (Asaris, Salmex, Seretide, Seretide Dysk, Salmeson).....	19
1.4.2. Budezonid / formoterol (Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler).....	20
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	22
2. METODYKA	23
2.1. Technika analityczna.....	23
2.2. Populacja docelowa	23
2.3. Perspektywa analizy	23
2.4. Horyzont czasowy analizy	24
2.5. Charakterystyka populacji.....	24
2.6. Pomiar efektów zdrowotnych.....	24
2.7. Użyteczność stanów zdrowia.....	25
2.8. Pomiar kosztów.....	25
2.9. Charakterystyka modelu	25
2.9.1. Założenia modelu.....	25
2.9.2. Struktura modelu.....	26
2.9.3. Wpływ leczenia na czas trwania poszczególnych stanów.....	28
2.10. Dyskontowanie.....	28
2.11. Analiza wrażliwości	28

2.11.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	28
2.11.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	29
3. DANE ŹRÓDŁOWE	30
3.1. Efekty zdrowotne.....	30
3.1.1. Odsetek pacjentów z zaostrzeniami oraz zaostrzeniami prowadzącymi do hospitalizacji.....	30
3.1.2. Odsetek dni wolnych od symptomów.....	31
3.1.3. Odsetek dni wolnych od leczenia ratunkowego.....	32
3.2. Użyteczności stanów zdrowia	33
3.3. Dane kosztowe.....	36
3.3.1. Koszty leków.....	36
3.3.2. Koszty wizyt specjalistycznych.....	39
3.3.3. Leczenie ratunkowe	40
3.3.4. Koszty leczenia zaostrzeń.....	41
4. WALIDACJA.....	43
4.1. Walidacja wewnętrzna	43
4.2. Walidacja konwergencji.....	48
4.3. Walidacja zewnętrzna	49
5. WYNIKI	50
5.1. Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)	50
5.1.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	50
5.1.2. Perspektywa płatnika publicznego	51
5.2. Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)	52
5.2.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	52
5.2.2. Perspektywa płatnika publicznego	53
5.3. Porównanie FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)	54
5.3.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	54
5.3.2. Perspektywa płatnika publicznego	55
5.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	57
6. PODSUMOWANIE.....	64
7. WNIOSKI	67
8. OGRANICZENIA.....	68
9. DYSKUSJA	70
10. BIBLIOGRAFIA	72
11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....	79

SPIS TABEL	79
SPIS RYSUNKÓW	81
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	82
13. ANEKS	85
13.1. Strategie wyszukiwania	85
13.1.1. Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych	85
13.1.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej.....	91
13.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności	100
13.2.1. Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)	100
13.2.2. Porównanie FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100).....	103
13.3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla zestawienia FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18).....	105
13.4. Analiza wrażliwości dla CUA.....	107

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BUD	Budezonid
CPI	Indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych <i>Consumer Price Index</i>
FEV₁	Natężona objętość wydechowa pierwszo sekundowa <i>Forced expiratory volume in 1 second</i>
FORM	Formoterol
FF	Flutykazonu furoinian <i>Fluticasone furoate</i>
FP	Flutykazonu propionian <i>Fluticasone propionate</i>
GINA	Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy <i>The Global Initiative for Asthma</i>
HRQoL	Jakość życia <i>Health-Related Quality of Life</i>
ICS	Glikokortykosteroidy wziewne <i>Inhaled corticosteroids</i>
LABA	Długo działający β_2 -agoniści <i>Long-acting β_2-agonists</i>
LPA	Leki przeciwastmatyczne
LTRA	Antagoniści receptora leukotrienowego <i>Leukotriene receptor antagonist</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OCS	Doustne glikokortykosteroidy <i>Oral corticosteroids</i>
RABA	Szybko działający β_2 -agoniści <i>Rapid acting β_2-agonists</i>
RSS	Instrument podziału ryzyka <i>Risk Sharing Scheme</i>

SABA Krótkodziałający β_2 -agoniści
Short-acting β_2 -agonists

SAL Salmeterol

VI Wilanterol
Vilanterol

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leczenia skojarzonego flutykazonu furoinianem z wilanterolem (Relvar® Ellipta®) w populacji pacjentów (≥ 12 r.ż.) z astmą, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj. u których występuje niewystarczająca kontrola astmy pomimo stosowania ICS (glikokortykosteroidy wziewne) oraz SABA (krótkodziałający β_2 -agoniści) doraźnie.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (dla porównania flutykazonu furoinianu i wilanterolu w dawce 92/22 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ (FF/VI (92/22)) z propionianem flutykazonu i salmeterolem w dawce 500/100 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ (FP/SAL (500/100)) oraz zestawienia kosztów (w przypadku zestawienia FF/VI (92/22) z budezonidem i formoterolem w dawce 320/18 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ (BUD/FORM (320/18)), FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100) oraz dodatkowo FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18)).

Analizę przeprowadzono w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym zgodnym z czasem trwania badań klinicznych. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną perspektywę płatnika publicznego i pacjentów, w przypadku współpłacenia za leki. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, monitorowanie terapii, leczenie zaostrzeń astmy, leczenie ratunkowe. [REDACTED]

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

■ Wyniki analizy

Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 738,09 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 738,09 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o [REDACTED] zł. Wartość ceny

progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 600,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa płatnika publicznego – [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 600,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 932,69 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 932,69 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 695,38 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii BUD/FORM (320/18) o [REDACTED] zł. Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania nie istnieje wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18).

Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 695,38 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o █████ zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi █████ zł.

Porównanie FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)*Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta*

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,26 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100) o █████ zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) się równoważą wynosi █████ zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,26 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100) o █████ zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) się równoważą wynosi █████ zł.

Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 787,59 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100) o █████ zł. Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania nie istnieje wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100).

Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi █████ zł, zaś średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 787,59 zł. █████ Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania nie istnieje wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100).

■ **Wnioski końcowe**

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) wskazują, że terapia FF/VI (92/22) jest droższa od terapii komparatorem zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. W przypadku zestawienia kosztów FF/VI (184/22) z FP/SAL

(1000/100) oraz FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) terapia FF/VI jest tańsza w przypadku uwzględnienia płatnika publicznego oraz droższa w przypadku wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Należy podkreślić, że FF/VI jest jedynym dostępnym obecnie preparatem złożonym przeznaczonym do stosowania raz dziennie. U pacjentów z astmą prowadzi do poprawy czynności płuc i zwiększenia stopnia kontroli objawów choroby. Uproszczony w stosunku do innych preparatów schemat dawkowania przyczynić może się do większego *compliance*, a co za tym idzie do lepszych długookresowych efektów terapeutycznych i możliwości poprawy jakości życia pacjentów. Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej umożliwi pacjentom dostęp do szerszego spektrum opcji terapeutycznych i jest uzasadnione z punktu widzenia interesu pacjenta.

1. ZAŁOŻENIA ANALIZY

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leczenia skojarzonego flutykazonu furoinianem z wilanterolem (Relvar® Ellipta®) w populacji pacjentów (≥ 12 r.ż.) z astmą, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj. u których występuje niewystarczająca kontrola astmy pomimo stosowania ICS oraz SABA doraźnie.

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

Populacja: populacja pacjentów (≥ 12 r.ż.) z astmą, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj. u których występuje niewystarczająca kontrola astmy pomimo stosowania ICS i SABA.

Interwencja

- Flutykazonu furoinian/wilanterol (Relvar® Ellipta®).

Komparatory

- dla preparatu Relvar® Ellipta® w dawce 92/22 $\mu\text{g}/\text{dobę}$:
 - propionian flutykazonu/salmeterol (FP/SAL) w dawce 500/100 $\mu\text{g}/\text{dobę}$,
 - budesonid/formoterol (BUD/FORM) w dawce 320/18 $\mu\text{g}/\text{dobę}$,
- dla preparatu Relvar® Ellipta® w dawce 184/22 $\mu\text{g}/\text{dobę}$:
 - propionian flutykazonu/salmeterol (FP/SAL) w dawce 1000/100 $\mu\text{g}/\text{dobę}$,
 - preparat złożony budesonid/formoterol (BUD/FORM) w dawce 640/18 $\mu\text{g}/\text{dobę}$.

Punkty końcowe

- lata skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (PLN),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów – użyteczności (ICUR),
- ceny progowe.

1.2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego został przedstawiony w analizie klinicznej. [1] Poniżej przedstawiono zagadnienia najistotniejsze z punktu widzenia założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

1.2.1. Definicja astmy oskrzelowej

Astma oskrzelowa to przewlekła choroba zapalna dróg oddechowych. Przewlekły stan zapalny związany jest z nadreaktywnością oskrzeli, prowadzącą do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, mających miejsce głównie w nocy i nad ranem. Opisowanym napadom zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli, ustępująca samoistnie lub po zastosowaniu leczenia. [1]

1.2.2. Klasyfikacja astmy oskrzelowej

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi przez GINA [2] astmę klasyfikuje się ze względu na etiologię, stopień kontroli astmy, stopień nasilenia astmy oraz fenotyp. Rodzaje i stopnie klasyfikacji przedstawiono pokrótce w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Rodzaje i stopnie klasyfikacji astmy oskrzelowej

Rodzaj klasyfikacji	Stopnie klasyfikacji
Klasyfikacja ze względu na etiologię	<ul style="list-style-type: none"> Możliwość klasyfikacji etiologicznej jest ograniczona, ponieważ u części chorych nie udaje się znaleźć czynnika środowiskowego wywołującego chorobę. Mimo to próba zidentyfikowania środowiskowej przyczyny astmy powinna być wykonana w trakcie wstępnej oceny klinicznej.
Klasyfikacja ze względu na stopień kontroli	<ul style="list-style-type: none"> Kontrolowana Częściowo kontrolowana Niekontrolowana
Klasyfikacja ze względu na stopień nasilenia choroby	<ul style="list-style-type: none"> Astma sporadyczna, Astma przewlekła łagodna, Astma przewlekła umiarkowana, Astma przewlekła ciężka.
Klasyfikacja ze względu na fenotyp	<ul style="list-style-type: none"> Alergiczna, Wywołana infekcjami układu oddechowego, Wysiłkowa, Aspirynowa, Związaną z refluksem żołądkowo-przelykowym, Wywołaną przez czynniki psychosocjalne.

Ze względu na konstrukcję stanów w modelu przeprowadzone obliczenia opierają się na klasyfikacji astmy uwzględniającej jej stopień kontroli. Podział ten zakłada określenie w jakim stopniu zastosowana terapia umożliwi kontrolę objawów choroby. Według tej klasyfikacji astmę można

podzielić na: kontrolowaną, częściowo-kontrolowaną oraz niekontrolowaną (Tabela 2). Poza stopniem kontroli choroby powinno się również ocenić ryzyko wystąpienia zaostrzeń, niestabilności choroby, pogorszenia czynności płuc oraz zdarzeń niepożądanych. [1]

Tabela 2.
Klasyfikacja astmy uwzględniająca stopień kontroli – GINA [1]

Cechy	Kontrolowana (wszystkie kryteria spełnione)	Częściowo kontrolowana (≥1 kryterium spełnione)	Niekontrolowana (≥3 cechy astmy częściowo kontrolowanej)
Ocena aktualnej kontroli klinicznej (preferencyjnie >4 tyg.)			
Objawy w ciągu dnia	Brak lub ≤2/tydzień	>2/tydzień	>2/tydzień
Ograniczona aktywność	Brak	Jakiegokolwiek	Jakiegokolwiek
Objawy nocne / przebudzenia	Brak	Jakiegokolwiek	Jakiegokolwiek
Leczenie doraźne	Brak lub konieczne ≤2/tydzień	Konieczne >2/tydzień	Konieczne >2/tydzień
Czynność płuc ^a (PEF lub FEV1)	Prawidłowa	<80% wartości należnej lub maksymalnej (jeśli jest znana)	<80% wartości należnej lub maksymalnej (jeśli jest znana)
Ocena przyszłego ryzyka (zaostrzenia, niestabilność choroby, pogorszenie czynności płuc, zdarzenia niepożądane)			

a) Bez stosowania bronchodilatatorów.

1.2.3. Epidemiologia astmy oskrzelowej

Nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika zapadalności na astmę oskrzelową w Polsce. Dostępne dane wskazują, że w ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się gwałtowny wzrost zapadalności na tę chorobę zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych.

Wskaźniki chorobowości oraz liczebność populacji chorych na astmę oskrzelową przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 3) oszacowano na podstawie: danych GUS dotyczących stanu zdrowia ludności Polski w 2009 [3], publikacji Kowalski 2004 [4], Komorowski 2012 [5]. Dodatkowo na podstawie publikacji Doboszyńska 2008 [6] oszacowano odsetek osób podejmujących leczenie, które przyjmują ICS/LABA. [1]

Tabela 3.
Wskaźniki rozpowszechnienia astmy w Polsce

Źródło danych	Wskaźnik [l. chorych / 100 tys. ludności]	Oszacowana populacja chorych na astmę	Populacja chorych przyjmujących preparaty ICS/LABA
GUS	9 864	3 339 579	846 138
Komorowski 2012	8 950	3 030 256	1 080 420
Kowalski 2004	12 486	4 277 382	773 531

1.2.4. Leczenie astmy

Podstawowym celem leczenia astmy jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów choroby oraz zapobieganie zaostrzeniom [2, 7] Pozostałe cele leczenia to:

- utrzymanie normalnej aktywności życiowej,
- utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie możliwie zbliżonym do normalnego,
- zapobieganie zaostrzeniom choroby,
- unikanie działań niepożądanych leków przeciwastmatycznych,
- niedopuszczenie do zgonu na skutek astmy.[7]

Wybór leczenia farmakologicznego powinien być uzależniony od aktualnego stopnia kontroli choroby oraz uprzednio stosowanego leczenia. Preferowanym sposobem podania leków przeciwastmatycznych jest droga wziewna, ponieważ zapewnia szybsze działanie leku niż ich podawanie inną drogą (np. doustną). [2, 7]

Leki stosowane w astmie dzieli się na leki kontrolujące astmę, które pozwalają uzyskać i utrzymywać kontrolę astmy dzięki działaniu przeciwzapalnemu oraz leki doraźne stosowane w celu szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli i jego objawów podmiotowych. Podział leków stosowanych w astmie wraz z wyszczególnieniem substancji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Leki stosowane w astmie oskrzelowej z podziałem na leki kontrolujące chorobę oraz leki doraźne [2, 7]

Grupa leków	Droga podania	Przykłady	Uwagi	
Leki kontrolujące astmę				
ICS	Wziewne	beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazonu propionian	Powszechnie stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej	
ICS/LABA	Wziewne	flutykazonu furoinian/ wilanterol, flutykazonu propionian /salmeterol; budezonid / formoterol, beklometazon / formoterol	Powszechnie stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej	
LTRA	Doustnie	montelukast, zafirlukast, zileuton	Najskuteczniejsze w terapii dodanej do innych LPA	
CS	Doustnie / dożylnie	prednizon, prednizolon i metyloprednizolon	Stosowane w celu opanowania zaostrzeń oraz ciężkich przypadków astmy źle kontrolowanej	
Metyloksantyny	Doustnie	teofilina	Może przynieść korzyści w sytuacji, gdy ICS nie zapewniają dostatecznej kontroli	
Inne	Kromony	Wziewne	kromoglikan sodowy, nedokromil sodu	Słabe działanie przeciwzapalne Zapobiegają skurczowi oskrzeli wywołanemu przez wysiłek fizyczny
	Przeciwciała monoklonalne anty-IgE	dożylnie	omalizumab	Poprawiają kontrolę ciężkiej astmy IgE-zależnej, dzięki czemu możliwe jest zmniejszenie dawki GKS
Leki doraźne				
RABA	Wziewne	salbutamol, terbutalina, fenoterol, lewabuterol HFA, reproterol i pirbuterol, formoterol	stosowane do znoszenia bronchospazmu w czasie napadu astmy oraz do zapobiegania skurczowi oskrzeli wywołanemu przez wysiłek fizyczny	

Grupa leków	Droga podania	Przykłady	Uwagi
OCS	Doustne	prednizon, prednizolon i metyloprednizolon	Stosowane w celu opanowania zaostrzeń oraz ciężkich przypadków astmy źle kontrolowanej
Antycholinergiki	Wziewne	ipratropium i bromek oksytropium	Alternatywa dla pacjentów doświadczających AEs po RABA
Metyloksantyny	Doustnie	teofilina	Lek ma korzystny wpływ na napęd oddechowy
Inne			
SABA	Doustnie	fenoterol, salbutamol	Wskazane u pacjentów u których niemożliwe jest stosowanie inhalacji

LPA – leki przeciwastmatyczne

Do aplikacji substancji leczniczej w przypadku leków stosowanych podczas leczenia astmy oskrzelowej stosowane są urządzenia zwane inhalatorami, które pozwalają na wprowadzenie leku w postaci aerozolu bezpośrednio do układu oddechowego. Inhalatory, ze względu na swoje funkcje, rodzaj używanej postaci leku oraz dzielą się na:

- pMDI (inhalator ciśnieniowy z dozownikiem)
- DPI (inhalator proszkowy)
- Inhalatory (nebulizatory) pneumatyczne i ultradźwiękowe
- Inhalator „miękkiej mgły”.

ICS mogą być stosowane w dawce niskiej, średniej lub wysokiej zarówno w monoterapii, jak i w terapii złożonej w połączeniu z LABA. Poszczególne rodzaje ICS różnią się pomiędzy sobą mocą i biodostępnością. Skuteczność leku jest również zależna od typu zastosowanego inhalatora i jego skuteczności w dostarczeniu substancji do dróg oddechowych.[2] Równoważne dawki ICS (ustalone na podstawie badań empirycznych) oraz produktów złożonych (wg obwieszczenia MZ oraz ChPL) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5, Tabela 6).

Tabela 5.
Równoważność dawek ICS na podstawie badań empirycznych z podziałem na dawkę niską, średnią oraz wysoką [2]

Substancja	Dawka niska [$\mu\text{g}/\text{dobę}$]	Dawka średnia [$\mu\text{g}/\text{dobę}$]	Dawka wysoka [$\mu\text{g}/\text{dobę}$]
Beklometazon CFC	200–500	>500–1 000	>1 000–2 000
Beklometazon HFA	100–250	>250–500	>500–1 000
Budezonid	200–400	>400–800	>800–1 600
Cyklezonid	80–160	>160–320	>320–1 280
Flutykazonu propionian	100–250	>250–500	>500–1 000
Mometazon	200	≥ 400	≥ 800

Tabela 6.
Równoważność dawek na podstawie obwieszczenia MZ oraz ChPL poszczególnych produktów leczniczych [9–13]

Substancja	Dawka niska [$\mu\text{g}/\text{dobę}$]	Dawka średnia [$\mu\text{g}/\text{dobę}$]	Dawka wysoka [$\mu\text{g}/\text{dobę}$]
Flutykazonu furoinian / Wilanterol	92/22	92/22	184/22
Flutykazonu propionian / Salmeterol	200/100	500/100	1000/100

Substancja	Dawka niska [$\mu\text{g}/\text{dobę}$]	Dawka średnia [$\mu\text{g}/\text{dobę}$]	Dawka wysoka [$\mu\text{g}/\text{dobę}$]
Budezonid / Formoterol	200/12–400/24	400/12–800/24	800/24
Beklometazon / Formoterol	-	400/24	-

1.2.5. Jakość życia pacjentów z astmą

Astma powoduje znaczne obniżenie jakości życia chorych, szczególnie gdy objawy choroby są niewystarczająco kontrolowane.

Przyczyna pogorszenia jakości życia:

- zaburzenia funkcjonowania emocjonalnego,
- ograniczona aktywność zawodowa/edukacyjna lub całkowita niezdolność do pracy lub nauki,
- ograniczona aktywność fizyczna,
- zakłócenie snu,
- ograniczenie przebywania na świeżym powietrzu w określonych warunkach atmosferycznych.[14, 15]

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AK10. Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. [1]

Mechanizm działania: Flutykazonu furonian i wilanterol są substancjami o różnych mechanizmach działania. Flutykazonu furonian jest syntetycznym, trójfluorowanym kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym, przy czym dokładny mechanizm jego działania na objawy astmy i POChP nie jest znany. Trifenyllooctan wilanterolu jest selektywnym, długo działającym agonistą receptora β_2 adrenergicznego (LABA), który katalizuje konwersję ATP do cAMP. Zwiększone stężenie cAMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej. Między kortykosteroidami i LABA występują synergiczne interakcje znajdujące odzwierciedlenie w zwiększonym działaniu przeciwzapalnym, co wykazano *in vitro* i *in vivo* dla różnych komórek zapalnych związanych z patofizjologią zarówno astmy, jak i POChP. [1]

Wskazania do stosowania: produkt wskazany jest do systematycznego leczenia astmy u pacjentów ≥ 12 r.ż, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj. u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy mimo stosowania ICS oraz SABA stosowanego doraźnie. [9] Ponadto produkt wskazy jest w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów z POChP z $\text{FEV}_1 < 70\%$ w.n. (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. [1]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [1]

Dawkowanie i droga podania: lek podawany wziewnie. U pacjentów z astmą, wymagających zastosowania ICS w dawce małej lub średniej w skojarzeniu z LABA, preparat stosuje się w dawce 92/22 µg/dobę, natomiast u pacjentów wymagających stosowania większej dawki ICS w skojarzeniu z LABA preparat stosuje się w dawce 184/22 µg/dobę. U pacjentów z POChP lek stosuje się w dawce 92/22 µg/dobę. [1]

Zdarzenia niepożądane: występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to bóle głowy i zapalenie nosogardzieli, natomiast występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel bóle jamy ustnej i gardła, bezgłos, kandydoza jamy ustnej i gardła, bóle pleców, bóle stawów, złamania kości, ból brzucha, gorączka, grypa. [1]

Rejestracja: produkt złożony Relvar Ellipta został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 13.11.2013 r. [16] Podmiot odpowiedzialny: Glaxo Group Limited. [1]

Status refundacyjny: obecnie Relvar Ellipta nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy i POChP. [1]

1.4. Komparatory

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [17]

Komparatorami dla preparatu Relvar[®] Ellipta[®] w ramach analiz HTA są leki stanowiące standard postępowania w leczeniu astmy oskrzelowej, tj. preparaty złożone z grupy ICS/LABA – FP/SAL oraz BUD/FORM. Dawki preparatów złożonych, z jakimi zostanie porównany Relvar[®] Ellipta[®] przedstawia tabela poniżej (Tabela 7). Szczegółowy opis wyboru komparatorów zamieszczony został w dokumencie analizy klinicznej. [1]

Tabela 7.
Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatora dla Relvar Ellipta w leczeniu astmy oskrzelowej

Interwencja (dawka dobową [µg/dobę])	Komparator (dawka dobową [µg/dobę])
FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)
	BUD/FORM (320/9 lub 320/18)
FF/VI (184/22)	FP/SAL (1000/100)
	BUD/FORM (620/18)

1.4.1. Flutykazonu propionian / salmeterol (Asaris, Salmex, Seretide, Seretide Dysk, Salmeson)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AK06. Leki działające na receptory adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. [1]

Mechanizm działania: flutykazonu propionian i salmeterol są substancjami o różnych mechanizmach działania. Flutykazon propionianu jest glikokortykosteroidem podawanym wziewnie. Wykazuje silne działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy. Salmeterol jest selektywnym LABA, który działa miejscowo w płucach poprzez wiązanie się z miejscem pozareceptorowym. Lek wywołuje rozszerzenie oskrzeli trwające przynajmniej przez 12 godz. Jednoczesne podanie obu substancji prowadzi do wzmocnienia ich wzajemnego efektu i uzyskania lepszych rezultatów terapii. [1]

Wskazania do stosowania: wszystkie dostępne produkty handlowe zawierające flutykazonu propionian i salmeterol wskazane są do systematycznego leczenia astmy u pacjentów, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj.:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA podawanego doraźnie, lub
- u pacjentów, u których objawy astmy można opanować ICS/LABA. [1]

Ponadto, produkty Seretide Dysk, Asaris, Salmex oraz Salmeson są wskazane w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów z POChP z FEV1 < 60% w.n. (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. [1]

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

Dawkowanie i droga podania: leki podawane wziewnie. Dawkę leku dobiera się indywidualnie do pacjenta w zależności od stopnia nasilenia choroby. Należy stosować najniższe dawki zapewniające skuteczną kontrolę objawów. Po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta, u którego stosowano najmniejszą dawkę produktu, należy podjąć próbę leczenia produktem zawierającym preparat ICS. [1] W tabeli poniżej przedstawiono zalecany sposób dawkowania z uwzględnieniem kategoryzacji dawek wg obwieszczenia Ministra Zdrowia (Tabela 8).

Tabela 8.
Dawkowanie preparatów złożonych – flutykazonu propionian / salmeterol [1]

Kategoria dawki wg obwieszczenia MZ	Produkt Leczniczy	Dawkowanie [µg]	Dawka dobową [µg]
Astma			
NISKA	Asaris, Salmex, Seretide Dysk	100/50 x 1 inh. BID	200/100
	Seretide	50/25 x 2 inh. BID	200/100
ŚREDNIA	Asaris, Salmex, Seretide Dysk, Salmeson	250/50 x 1 inh. BID	500/100

Kategoria dawki wg obwieszczenia MZ	Produkt Leczniczy	Dawkowanie [μ g]	Dawka dobowa [μ g]
WYSOKA	Seretide	125/25 x 2 inh. BID	500/100
	Asaris, Salmex, Seretide Dysk, Salmeson	500/50 x 1 inh. BID	1000/100
	Seretide	250/25 x 2 inh. BID	1000/100
POChP			
WYSOKA	Asaris, Salmex, Seretide Dysk, Salmeson	500/50 x 1 inh. BID	1000/100

Inh – inhalacja.

Zdarzenia niepożądane: występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: bóle głowy, zapalenie części nosowej gardła, natomiast występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: kandydoza jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, hipokaliemia, podrażnienie gardła, chrypka, bezgłos, zapalenie zatok, urazy, łatwiejsze siniaczenie, złamania pourazowe. Dodatkowo, u pacjentów leczonych Asaris i Salmex często występowały bóle mięśni oraz bóle stawów, a u pacjentów stosujących preparaty Seretide i Seretide Dysk zgłaszano drżenia, kołatanie serca i kurcze mięśni. [1]

Rejestracja: pierwszym preparatem złożonym zawierającym flutykazonu propionian / salmetreol, który został dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 6 października 2000 roku, był Seretide Dysk. Kolejno pozwolenia na dopuszczenie do obrotu otrzymywały: Seretide (6 grudnia 2001 roku), Asaris i Salmex (20 grudnia 2012 roku). Podmioty odpowiedzialne to: GlaxoSmithKline (Seretide Dysk, Seretide), Polfarmex (Asaris), Celon Pharma (Salmex) oraz ELPEN Pharmaceutical (Salmeson). [1]

Refundacja: produkty Asaris, Salmex, Seretide i Seretide Dysk są finansowane ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej. Dodatkowo, ww. preparaty, w tym także Seretide, który nie posiada rejestracji w POChP, są finansowane ze środków publicznych w leczeniu POChP. [1]

1.4.2. Budezonid / formoterol (Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AK07, adrenomimetyki i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. [1]

Mechanizm działania: oba składniki preparatu budezonid i formoterol różnią się mechanizmem działania. Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje miejscowe działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych. Prowadzi to do zmniejszenia skurczu oskrzeli zarówno w trakcie wczesnej, jak i późnej reakcji alergicznej, co redukuje nasilenie objawów i liczbę zaostrzeń choroby. Formoterol jest selektywnym LABA, który podany wziewnie wywołuje szybki i długo utrzymujący się efekt w postaci rozkurczu mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela zależy od dawki, rozpoczyna się już po 1–3 minutach i utrzymuje się do 12 godzin po inhalacji pojedynczej dawki. [1]

Wskazania do stosowania: produkty wskazane są do systematycznego leczenia astmy u pacjentów, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj.:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA podawanego doraźnie lub
- u pacjentów, u których opanowano objawy astmy za pomocą ICS i LABA, stosowanymi osobno. [1]

Ponadto, produkty Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler są wskazane w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów z POChP z FEV1 < 50% w.n. (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. [1]

Dawkowanie i droga podania: leki podawane wziewnie. Dawkowanie produktu leczniczego należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta, w zależności od stopnia zaawansowania choroby. [1] W tabeli poniżej przedstawiono zalecany sposób dawkowania z uwzględnieniem kategoryzacji dawek wg obwieszczenia MZ (Tabela 9).

Tabela 9.
Dawkowanie preparatów złożonych – budesonid / formoterol [1]

Kategoria dawki wg obwieszczenia MZ	Produkt Leczniczy	Dawka [µg]	Dawka dobową [µg]
Astma			
NISKA	Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler	80/4,5 x 1–2 inh. BID	160/9–320/18
ŚREDNIA	Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler	160/4,5 x 1–2 inh. BID	320/9–640/18
WYSOKA	Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler	320/9 x 1 inh. BID	640/18
POChP			
ŚREDNIA	Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler	160/4,5 x 2 inh. BID	640/18
WYSOKA	Budfor, Edoflo, Symbicort Turbuhaler	320/9 x 1 inh. BID	640/18

Inh – inhalacja.

Zdarzenia niepożądane: występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zakażenia grzybicze (kandydozy) jamy ustnej i gardła, ból głowy, drżenia mięśni, kołatanie serca, łagodne podrażnienie gardła, kaszel, chrypka. [1]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [1]

Rejestracja: Pierwszym preparatem złożonym zawierającym budesonid / formoterol, który został dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 29 kwietnia 2004 roku był Symbicort Turbuhaler. Kolejno pozwolenia na dopuszczenie do obrotu otrzymały Budfor i Edoflo (24 sierpnia 2011 roku). Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca (Symbicort Turbuhaler, Budfor, Edoflo). [1]

Refundacja: spośród produktów dostępnych na rynku polskim jedynie Symbicort Turbuhaler jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu astmy oskrzelowej oraz POChP. [1]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników analizy klinicznej w zakresie efektywności i bezpieczeństwa porównywanych technologii. [1]

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że w porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych. Wyjątek stanowiła analiza odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzoną w skali AQLQ+12, która wykazała statystycznie znamienne przewagę FF/VI nad FP/SAL. Przypuszczać należy, że znaczny wpływ na poprawę jakości życia miał korzystniejszy w porównaniu do komparatorów sposób dawkowania leku (pojedyncza dawka dobową leku w porównaniu do konieczności dwukrotnego wzięcia w przypadku komparatorów). Niemniej jednak ze względu na fakt, że różnice istotne statystycznie dotyczyły tylko tego jednego punktu końcowego, którego bezpośrednie przełożenie na wyniki było niemożliwe, w analizie przyjęto konserwatywnie brak różnic w skuteczności pomiędzy obiema terapiami. Wobec powyższego dla tego porównania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Wnioski z analizy klinicznej wskazują, że aktualnie dostępne doniesienia naukowe nie pozwalają przeprowadzić analizy ilościowej dla porównania FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100), niemniej wskazują, że zarówno FF/VI, jak i terapie alternatywne przynoszą korzyści stosującym je pacjentom z astmą. W związku z powyższym, w przypadku wymienionych terapii zdecydowano się na wykonanie zestawienia kosztów przy uśrednionych efektach zdrowotnych. W celu spełnienia minimalnych wymagań określonych przez Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2012 [18]) przeprowadzono analizę CUA, w przypadku której oszacowano współczynniki kosztów-żyteczności (CUR – przedstawione w aneksie). Należy podkreślić, że w związku z wnioskami analizy klinicznej wskazującymi na brak możliwości porównania ilościowego do współczynników tych należy podchodzić z dużą ostrożnością.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18). W związku z powyższym w tym przypadku wykonano zestawienie kosztów. Wyniki zamieszczono w aneksie.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów i zestawienia kosztów. W przypadku analizy minimalizacji kosztów porównywane są wyłącznie koszty stosowanych technologii, przy założeniu braku różnic w wynikach zdrowotnych. Przez cenę progową rozumie się wówczas cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów pomiędzy technologią wnioskowaną i opcjonalną jest równa zero.

Dodatkowo, w celu spełnienia rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [18] wykonano analizę kosztów-użyteczności (dla porównań FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100)) w oparciu o współczynniki CUR. Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY), oraz współczynników kosztów-efektywności dla każdej z terapii:

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

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

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w ramach aneksu (Rozdział 13.2).

2.2. Populacja docelowa

Pacjenci (≥12 r.ż.) z astmą, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj. u których występuje niewystarczająca kontrola astmy pomimo stosowania ICS i SABA.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik publiczny (NFZ) + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki). Uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów pośrednich niemedyycznych oraz kosztów pośrednich choroby (uwzględniono jedynie w przypadku kosztów zaostrzeń). Należy przy tym podkreślić, że ze względu na rodzaj porównywanych interwencji oraz stopień zaawansowania choroby należą one do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich pominięcie nie ma wpływu na inkrementalny wynik analizy. Założenie to jest zgodne z wytycznymi

oceny technologii medycznych AOTM według Zarządzenia Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [19]

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu 24-tygodniowego horyzontu czasowego (zgodnego z czasem trwania badań klinicznych). Założenie podyktowane jest charakterem analizowanej jednostki chorobowej oraz ocenianych interwencji. Celem ich stosowania jest zmniejszenie występowania zaostrzeń, częstości leczenia ratunkowego oraz wydłużenie odsetka dni bez symptomów choroby. Przyjęty horyzont czasowy pozwala na odzwierciedlenie zmian w wyżej wymienionych parametrach, podczas gdy ekstrapolowanie wyników na dłuższy okres skutkowałoby wzrostem niepewności i obniżyłoby jakość analizy. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano dłuższy (roczny) horyzont czasowy, jednakże uzyskane wyniki nie zmieniły wniosku dotyczącego opłacalności terapii.

Przyjęty horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM przedstawionymi w Zarządzeniu Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [19]

2.5. Charakterystyka populacji

Nie określono wpływu charakterystyk pacjentów na poszczególne parametry modelu. Wobec powyższego założono, że są one zgodne z charakterystykami badań klinicznych, na których oparto wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii.

2.6. Pomiar efektów zdrowotnych

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

W arkuszu kalkulacyjnym wykonanym dla celów analizy ekonomicznej uwzględniono możliwość wpływu leczenia na zmiany:

- odsetka dni bez terapii ratunkowej (%),
- odsetka dni bez symptomów (%),
- odsetka pacjentów z zaostrzeniem leczonych ambulatoryjnie,
- odsetka pacjentów z zaostrzeniem wymagających hospitalizacji.

2.7. Użyteczność stanów zdrowia

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uzyskano na podstawie dwóch badań jakości życia chorych z astmą odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed), [20, 21]

Ze względu na konstrukcję stanów w modelu do analizy wykorzystano podział astmy pod względem ciężkości:

- astma kontrolowana,
- astma częściowo kontrolowana,
- astma niekontrolowana,

oraz pod kątem występujących zaostrzeń:

- bez zaostrzeń,
- zaostrzenie wymagające jedynie leczenia ambulatoryjnego,
- zaostrzenie wymagające hospitalizacji.

Znając częstość występowania poszczególnych stanów zdrowia, czas ich trwania oraz poziom użyteczności, wyznaczono liczbę zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALY) dla porównywanych interwencji w przypadku porównań FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100).

2.8. Pomiar kosztów

W niniejszej analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,
- monitorowanie terapii,
- leczenie zaostrzeń astmy (dla porównania FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) oraz zestawienia FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) w analizie wrażliwości),
- leczenie ratunkowe (dla zestawień FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100)).

Szczegółowy opis źródeł danych służących oszacowaniu kosztów dla poszczególnych kategorii zamieszczono w rozdziale 3.3.

2.9. Charakterystyka modelu

2.9.1. Założenia modelu

Model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy oparto na następujących założeniach:

- uwzględniono 24-tygodniowy horyzont czasowy (zgodny z czasem trwania badań klinicznych),
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki),
- nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (zgodnie z wytycznymi AOTM przy długości horyzontu czasowego analizy poniżej 1 roku),
- nie uwzględniono śmiertelności (ze względu na krótki horyzont czasowy oraz brak wykazanego wpływu interwencji na ten parametr),
- dawkowanie analizowanych leków przyjęto w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) oraz dane z badań RCT,
- preparaty stosowane w przypadku leczenia ratunkowego ustalono na podstawie badań RCT, natomiast ich dawkowanie przyjęto w oparciu o indeks ATC/DDD na podstawie WHO [22],
- model przewiduje możliwość uwzględnienia różnic w efektach działania leków, poprzez zmianę:
 - częstości zaostrzeń,
 - długości trwania okresu bez objawów choroby,
 - długości trwania okresu bez leczenia ratunkowego,
- dane dotyczące efektywności leków przyjęto na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. [1]

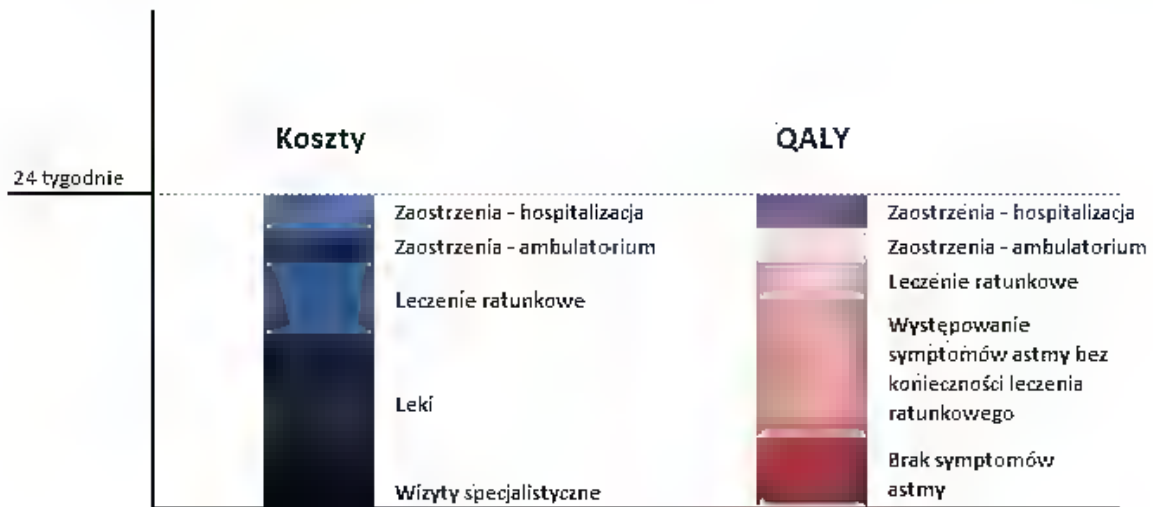
2.9.2. Struktura modelu

Podczas konstruowania modelu na potrzeby analizy ekonomicznej oparto się na wynikach analizy klinicznej, mających potencjalny wpływ na koszty i jakość życia. Dane wykorzystane w obliczeniach obejmują prawdopodobieństwa zaostrzeń oraz proporcje czasu, w którym nie występowały symptomy astmy i leczenie ratunkowe w okresie badania (24 tygodnie).

Dane z badań klinicznych uwzględniają jedynie wartość parametru lub zmianę tej wartości ocenioną po 24 tygodniach terapii, nie jest więc możliwe modelowanie przebiegu tych zmian w czasie całego horyzontu analizy. Wobec powyższego w obliczeniach oszacowano średni rozkład poszczególnych stanów dla kohorty pacjentów w okresie 24 tygodni, w zależności od rodzaju zastosowanej interwencji. Wyznaczone proporcje czasu przebywania kohorty w określonych stanach zostały następnie rzutowane na koszty i użyteczności przyjęte dla konkretnych stanów zdrowia. Wynikiem tak przeprowadzonej analizy są średnie koszty i średnie wartości QALY dla poszczególnych interwencji w przypadku stosowania ich w 24-tygodniowym horyzoncie.

Schemat szacowania kosztów i QALY przedstawiono na rysunku poniżej (Schemat 1).

Schemat 1.
Schemat szacowania kosztów i QALY w modelu



Udział czasu wolnego od symptomów astmy, wolnego od leczenia ratunkowego oraz prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń w ciągu 24 tygodni został przyjęty zgodnie z dostępnością poszczególnych parametrów w badaniach RCT uwzględnionych w ramach analizy klinicznej (szczegółowy opis źródeł danych zamieszczono w rozdziale 3.1).

W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie parametrów wykorzystanych w poszczególnych porównaniach w analizie kosztów-żyteczności (porównania FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100)).

Tabela 10.
Przegląd parametrów z badań RCT wykorzystanych w analizie kosztów-żyteczności

Porównanie/Zestawienie	Zaostrzenia ogółem	Zaostrzenia wymagające hospitalizacji	Czas wolny od symptomów astmy	Czas wolny od leczenia ratunkowego
FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18)	Brak danych dla FF/VI – nie uwzględniono parametru w analizie podstawowej, w analizie wrażliwości przyjęto jednakowy odsetek dla obydwu ramion na podstawie danych dla BUD/FORM	Brak danych, przyjęto że wszystkie zaostrzenia są leczone ambulatoryjnie (przyjęto wartość parametru równą 0)	Uwzględniono	Uwzględniono
FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100)	Brak danych dla FP/SAL, dla FF/VI raportowano brak zaostrzeń – przyjęto wartość parametru równą 0 dla obydwu ramion	Brak danych dla FP/SAL, dla FF/VI raportowano brak zaostrzeń – przyjęto wartość parametru równą 0	Uwzględniono	Uwzględniono

2.9.3. Wpływ leczenia na czas trwania poszczególnych stanów

W celu zróżnicowania efektów leczenia przyjęto możliwość uwzględnienia wpływu leków na zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń i leczenia ratunkowego oraz wydłużenie okresu bezobjawowego. Wykorzystano przy tym różnice pomiędzy interwencjami w powyższych aspektach uzyskane wprost z badań włączonych do analizy klinicznej.

Należy pamiętać, że wnioski z analizy klinicznej nie pozwalały na porównanie wyników zdrowotnych rozpatrywanych interwencji (wartości zestawiono w rozdziale 3.1). Wyjątek stanowiło porównanie FFVI 92/22 z FP/SAL (500/100) dla którego odnaleziono badanie porównujące interwencje bezpośrednio (*head-to-head*).

2.10. Dyskontowanie

Ze względu na fakt, że horyzont czasowy modelu nie przekracza 1 roku, nie uwzględniono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych. Założenie to jest zgodne z wymogami wytycznych oceny technologii medycznych AOTM według Zarządzenia Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.[19]

2.11. Analiza wrażliwości

2.11.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono średnie koszty oraz średnią liczbę lat życia skorygowanych jakością (QALY). Po przeprowadzeniu symulacji uzyskano 1 000 różnych wyników dla kosztów i QALY, dzięki czemu możliwe było ustalenie przedziałów ufności analizowanych punktów końcowych modelu.

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

Dla parametrów służących obliczeniu jakości życia przyjęto rozkład beta, gdyż jest on ograniczony przez 0 i 1 (Briggs 2006 [45]),

Dla parametrów prawdopodobieństwa zaostreń przyjęto rozkład beta gdyż jest on ograniczony przez 0 i 1.

Dla parametrów kosztowych (wyłączając koszty leków) przyjęto rozkład lognormalny.

Dla parametrów określających zmiany odsetka dni wolnego od objawów oraz czasu leczenia ratunkowego przyjęto rozkład normalny. Założenie oparto na Centralnym Twierdzeniu Granicznym, które mówi, że nawet jeśli rozpatrywany rozkład nie jest normalny, to rozkład średniej zbiega do rozkładu normalnego.

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

2.11.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zarówno dla analizy minimalizacji kosztów jak i analizy kosztów użyteczności testowano następujące parametry:

- uwzględnienie preparatu Relvar® Elipta® w nowej odrębnej grupie limitowej (scenariusz 1),
- dla porównania FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100): uwzględnienie kosztów pośrednich zaostreń (scenariusz 2),
- dla porównań FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100) koszt terapii ratunkowej uwzględniony jako:
 - maksymalny z przyjętych do analizy preparatów refundowanych (scenariusz 3a),
 - minimalny z przyjętych do analizy preparatów refundowanych (scenariusz 3b),
- dla porównania FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18): uwzględnienie prawdopodobieństw zaostreń jednakowych dla interwencji i komparatora z badania Corren 2007 [23] (dla grupy BUD/FORM (320/18)) (scenariusz 4),
- dla porównania FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18): dane o efektywnościach przyjęte na podstawie badania Berger 2010 [24] – bez uwzględnienia zaostreń (scenariusz 5),
- dla porównania FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18): dane o efektywnościach przyjęte na podstawie badania Berger 2010 [24] – z uwzględnieniem liczby zaostreń takiej samej dla obydwu interwencji na podstawie danych dla BUD/FORM (320/18) (scenariusz 6)
- wydłużenie horyzontu czasowego analizy do jednego roku.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.4.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Efekty zdrowotne

Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej zidentyfikowano następujące punkty końcowe wpływające bezpośrednio na jakość życia pacjentów oraz koszty leczenia:

- odsetek pacjentów z zaostrzeniami oraz zaostrzeniami prowadzącymi do hospitalizacji,
- odsetek 24-godzinnych okresów (dni) wolnych od symptomów (lub zmiana odsetka),
- odsetek 24-godzinnych okresów (dni) wolnych od leczenia ratunkowego (lub zmiana odsetka).

3.1.1. Odsetek pacjentów z zaostrzeniami oraz zaostrzeniami prowadzącymi do hospitalizacji

Dane dotyczące pacjentów z zaostrzeniami raportowano w badaniach RCT w postaci liczby (lub/i odsetka) pacjentów z zaostrzeniami ogółem w okresie trwania danego badania oraz zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji. Dane dotyczące zaostrzeń raportowano jednocześnie dla ocenianej interwencji oraz komparatora jedynie w przypadku porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100). Dla zestawień FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100), gdzie dostępne były tylko dane dla jednej z interwencji, w analizie podstawowej pominięto ten parametr, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto taki sam odsetek pacjentów z zaostrzeniami dla obydwu ramion zestawienia.

Odsetek pacjentów, u których zaostrzenia są leczone ambulatoryjnie wyznaczono jako różnicę odsetka pacjentów z zaostrzeniami ogółem i odsetka pacjentów z zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji. W przypadku porównania FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18), gdzie dostępne były jedynie punkty końcowe dotyczące zaostrzeń ogółem, przyjęto że wszyscy pacjenci z zaostrzeniem są leczeni ambulatoryjnie.

Szczegółowe zestawienie danych dotyczących zaostrzeń raportowanych w ramach badań włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11.
Dane dotyczące odsetka pacjentów z zaostrzeniami raportowane w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej

Interwencja	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z zaostrzeniami	Odsetek pacjentów	OR	Źródło
Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)					
FF/VI 92/22	403	10	2,48%	0,83* [0,35; 1,94]	Woodcock 2013 [25]
FP/SAL 500/100	403	12	2,98%	-	Woodcock 2013 [25]

Interwencja	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z zaostrzeniami	Odsetek pacjentów	OR	Źródło
Zestawienie FF/VI (92/22)** i BUD/FORM (320/18)					
BUD/FORM 320/18	123	1***	0,81%***	-	Corren 2007 [23]
BUD/FORM 320/18	152	1***	0,66%***	-	Berger 2010 [24]
Zestawienie FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100)**					
FF/VI 184/22	197	0	0%	-	O'Byrne 2013 [26]

*w analizie minimalizacji kosztów przyjęto wartość równą 1

**brak danego punktu końcowego w odpowiednim badaniu RCT

***parametr po 12 tygodniach, odsetek przeskalowany w analizie dla 24-tygodni (założono dwukrotny wzrost)

Tabela 12.

Dane dotyczące odsetka pacjentów z zaostrzeniami wymagających hospitalizacji raportowane w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej

Interwencja	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentów z zaostrzeniami	Odsetek pacjentów	OR	Źródło
Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)					
FF/VI 92/22	403	1	0,25%	0,50* [0,05; 5,52]	Woodcock 2013 [25]
FP/SAL 500/100	403	2	0,50%	-	Woodcock 2013 [25]
Zestawienie FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100)**					
FF/VI 184/22	197	0	0%	-	O'Byrne 2013 [26]

*w analizie minimalizacji kosztów przyjęto wartość równą 1

**brak danego punktu końcowego w odpowiednim badaniu RCT

3.1.2. Odsetek dni wolnych od symptomów

Dane dotyczące odsetka dni wolnych od symptomów raportowane były w badaniach RCT włączonych do przeglądu w różny sposób. W zależności od badania raportowano odsetek dni wolnych od symptomów w stosunku do czasu trwania badania, średnią zmianę odsetka dni wolnych od symptomów po upływie okresu badania w stosunku do wartości bazowej mierzonej w tygodniu poprzedzającym badanie lub różnicę w średniej zmianie odsetka dni wolnych od symptomów względem średniej zmiany tego odsetka dla placebo.

W przypadku gdy dostępne były punkty końcowe dotyczące bazowej wartości odsetka oraz średniej zmiany od wartości bazowej przyjęto, że odsetek dni wolnych od symptomów wykorzystany w analizie równy będzie sumie wymienionych punktów końcowych.

Ze względu na fakt, że jedynym punktem końcowym dotyczącym dni wolnych od symptomów w badaniu HZA 106827 była różnica w średniej zmianie odsetka dni wolnych od symptomów dla FF/VI (92/22) względem średniej zmiany tego odsetka dla placebo, w celu oszacowania wartości parametru w analizie w zestawieniu z BUD/FORM (320/18) wykorzystano dane dotyczące placebo z badań dla komparatora. Ostatecznie za odsetek dni wolnych od symptomów wykorzystany w analizie przyjęto

sumę wartości bazowej dla placebo, średniej zmiany od wartości bazowej dla placebo (z badań dla BUD/FORM) oraz różnicy w zmianie odsetka od wartości bazowej względem placebo.

W badaniu klinicznym Woodcock 2013 nie raportowano punktów końcowych dotyczących dni wolnych od symptomów dlatego w analizie dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) nie uwzględniono tego parametru.

Szczegółowe dane dotyczące odsetka dni wolnych od symptomów astmy raportowane w ramach badań klinicznych włączonych do przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Odsetek dni wolnych od symptomów astmy – dane raportowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Interwencja	Wartość bazowa	Średnia zmiana od wartości bazowej	Odsetek w okresie całego badania	Różnica w zmianie od wartości bazowej względem placebo	Źródło
Zestawienie FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18)					
FF/VI 92/22	-	-	-	18,0%	HZA 106827 [27]
BUD/FORM 320/18	6,3%	24,7%	-	-	Corren 2007 [23]
PLC*	7,0%	6,0%	-	-	Corren 2007 [23]
BUD/FORM 320/18	67,9%	4,1%	-	-	Berger 2010 [24]
PLC*	71,9%	-27,5%	-	-	Berger 2010 [24]
Zestawienie FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100)					
FF/VI 184/22	5,1%	29,3%	-	-	O'Byrne 2013 [26]
FP/SAL 1000/100	-	-	39%	-	Aubier 1999 [28]

*dane wykorzystane w obliczeniach dotyczących FF/VI (92/22)

3.1.3. Odsetek dni wolnych od leczenia ratunkowego

Punkty końcowe dotyczące odsetka dni wolnych od leczenia ratunkowego prezentowane były w badaniach klinicznych w podobny sposób jak w przypadku odsetka dni wolnych od symptomów astmy. W zależności od badania raportowano odsetek dni wolnych od leczenia ratunkowego w stosunku do czasu trwania badania, średnią zmianę odsetka dni wolnych od leczenia ratunkowego po upływie okresu badania w stosunku do wartości bazowej mierzonej w tygodniu poprzedzającym badanie lub różnicę w średniej zmianie odsetka dni wolnych od leczenia ratunkowego względem średniej zmiany tego odsetka dla placebo. W związku z powyższym wykorzystano podobną metodykę wyznaczania parametrów wykorzystanych w analizie jak w przypadku odsetka dni wolnych od symptomów astmy (rozd. 3.1.2)

Podobnie jak w przypadku dni wolnych od symptomów astmy w badaniu klinicznym Woodcock 2013 nie raportowano punktów końcowych dotyczących dni wolnych od leczenia ratunkowego. Dlatego w analizie dla porównania FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100) nie uwzględniono tego parametru. Dane

dotyczące odsetka wolnego od leczenia ratunkowego zaczerpnięte z badań RCT włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 14.
Odsetek dni wolnych od leczenia ratunkowego – dane raportowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Interwencja	Wartość bazowa	Średnia zmiana od wartości bazowej	Odsetek w okresie całego badania	Różnica w zmianie od wartości bazowej względem placebo	Źródło
Zestawienie FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18)					
FF/VI 92/22	-	-	-	19,3%	HZA 106827 [27]
BUD/FORM 320/18	30,3%	40,9%	-	-	Corren 2007 [23]
PLC*	32,1%	6,8%	-	-	Corren 2007 [23]
BUD/FORM 320/18	80,2%	1,4%	-	-	Berger 2010 [24]
PLC*	83,6%	-30,3%	-	-	Berger 2010 [24]
Zestawienie FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100)					
FF/VI 184/22	7,6%	38,2%	-	-	O'Byrne 2013 [26]
FP/SAL 1000/100	-	-	46,0%	-	Aubier 1999 [28]

*dane wykorzystane w obliczeniach dotyczących FF/VI (92/22)

3.2. Użyteczności stanów zdrowia

W celu wyodrębnienia danych opisujących wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji medycznych zamieszczonych w bazie MEDLINE. Szczegółowy opis przeszukania jak również charakterystykę odrzuconych badań zamieszczono w aneksie do dokumentu (rozdz. 13.1.2).

W niniejszym modelu oparto się na wartościach współczynników zmniejszenia użyteczności opisanych w przeglądach Doz 2013 [20] oraz Lloyd 2007 [21].

W badaniu Doz 2013 [20] opisano badanie obserwacyjne przeprowadzone w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej we Francji i Hiszpanii. W badaniu wzięło udział 2671 pacjentów (1154 z Francji i 1517 z Hiszpanii). U 40,6% pacjentów z Francji i 29,9% pacjentów z Hiszpanii określono stopień ciężkości astmy (według GINA [29]) jako astmę kontrolowaną, odpowiednio u 38% i 34,1% jako astmę częściowo kontrolowaną, natomiast u pozostałych oceniono astmę jako niekontrolowaną. Średnia wieku pacjentów z Francji dla poszczególnych stopni ciężkości astmy wynosiła odpowiednio 48,4, 49 i 53,3 lat, natomiast w przypadku Hiszpanii 42,4, 45,6 i 47,8 lat. Badanie przeprowadzono w celu oszacowania kosztów społecznych oraz jakości życia (HRQL) związanych ze stopniem kontroli astmy u dorosłych pacjentów. Pomiaru HRQL dokonano za pomocą EQ-5D-3L. Pacjenci byli włączani do badania w 4 turach w ciągu roku w celu uniknięcia obciążenia wyników związanego z sezonowością. Dane o korzystaniu z opieki zdrowotnej z 3 miesięcy przed włączeniem do badania

zostały zebrane za pomocą kwestionariuszy dla lekarza. Włączano do badania pacjentów od 18 roku życia, ze zdiagnozowaną astmą w ciągu ostatnich 12 miesięcy, będących po co najwyżej jednym leczeniu przeciw astmie w ciągu ostatniego roku. Kryteria wyłączenia obejmowały natomiast udział w badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wiek powyżej 45 lat, wypalanie powyżej 20 paczek papierosów rocznie, POChP oraz ciążę.

Badanie Lloyd 2007 [21] przeprowadzono na grupie 112 pacjentów z trzema różnymi stanami astmy: bez zaostrzeń (85 chorych), z zaostrzeniami bez hospitalizacji (22 chorych) oraz z zaostrzeniami i hospitalizacją (5 chorych). Średnia wieku w poszczególnych grupach wynosiła odpowiednio 40,5, 41,4 oraz 48,4 lat. Celem badania była ocena wpływu HRQL na zaostrzenia u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą. Badanie zostało zawężone do pacjentów z cięższą astmą (ze względu na większą częstość występowania zaostrzeń w tej populacji), ponieważ chciano zaobserwować zmiany wartości użyteczności w przypadku pojawienia się zaostrzeń. Do pomiaru HRQL użyto kwestionariuszy: mini Asthma Quality of Life Questionnaire (mAQLQ), Asthma Symptom Utility Index (ASUI) oraz EQ-5D.

Badanie zaprojektowano jako 4-tygodniowe prospektywne badanie obserwacyjne oraz przeprowadzono w populacji pacjentów z Wielkiej Brytanii z IV i V stopniem astmy wg klasyfikacji British Thoracic Society/SIGN Guidelines.

Kryteria włączenia:

- pacjenci rekrutowani podczas wizyt ambulatoryjnych,
- pacjenci ze zdiagnozowaną astmą przyjmujący przynajmniej jeden z ICS w wysokiej dawce w kombinacji z
 - doustnym długodziałającym lekiem z grupy beta antagonistów (LABA) lub
 - antagonistami receptora leukotrienów bądź teofiliną (IV stopień),
- regularne przyjmowanie doustnych sterydów w kombinacji z ICS i LABA (V stopień),

Wśród włączanych pacjentów nie było żadnego z przebyłymi zaostrzeniami.

Kryteria wykluczenia:

- pacjenci biorący w tym samym czasie udział w innych badaniach,
- pacjenci palący 10 lub więcej paczek papierosów rocznie,
- aktywna choroba płuc inna niż astma alergiczna (np. POChP),
- znaczące współistniejące choroby, takie jak rak lub depresja.

Pacjenci zostali podzieleni ze względu na historię występowania zaostrzeń i/lub hospitalizacji w czasie badania. Zaostrzenie zostało zdefiniowane jako potrzeba co najmniej jednego cyklu terapii doustnymi sterydami oraz nieplanowana wizyta u lekarza pierwszego kontaktu, pulmonologa lub na oddziale ratunkowym. Dodatkowo, oddzielną kategorią była hospitalizacja w trakcie 4-tygodniowego badania związana z astmą.

Tabela 15.
 Użyteczności stanów zdrowia opisane w publikacjach Doz 2013, Lloyd 2007 [20, 21]

Definicja stanu	Wartości z badania			Populacja
	EQ-5D/EQ-5D-3L	SD	N	
Astma bez zaostrzeń	0,89	0,15	85	Wielka Brytania, Lloyd 2007
Astma z zaostrzeniami	0,57	0,36	22	
Hospitalizacja z zaostrzeniami	0,33	0,39	5	
Astma kontrolowana	0,88	0,18	344	Francja, Doz 2013
Astma częściowo kontrolowana	0,78	0,23	307	
Astma niekontrolowana	0,63	0,28	182	
Astma kontrolowana	0,89	0,16	436	Hiszpania, Doz 2013
Astma częściowo kontrolowana	0,82	0,20	498	
Astma niekontrolowana	0,69	0,24	529	

W analizie założono, że czas bez symptomów odpowiada w przybliżeniu astmie kontrolowanej. Założenia poczyniono na podstawie klasyfikacji poziomów kontroli astmy wg GINA [29], gdzie dla astmy kontrolowanej:

- nie ma ograniczenia aktywności życiowej,
- nie występują objawy nocne i przebudzenia,
- objawy dzienne występują co najwyżej dwa razy na tydzień lub w ogóle,
- leczenie ratunkowe potrzebne co najwyżej dwa razy na tydzień lub w ogóle,
- wartość FEV₁ jest w normie.

Założono, że czas z symptomami, ale bez leczenia ratunkowego odpowiada w przybliżeniu astmie częściowo kontrolowanej. Wg klasyfikacji GINA w tym stanie astmy:

- występuje ograniczenie aktywności życiowej,
- pojawiają się objawy nocne i przebudzenia,
- objawy dzienne występują więcej niż dwa razy w tygodniu,
- leczenie ratunkowe potrzebne nie więcej niż dwa razy w tygodniu,
- wartość FEV₁ < 80%.

Dla czasu z leczeniem ratunkowym przyjęto wartości użyteczności wyznaczone dla stanu: astma niekontrolowana (spełnione co najmniej 3 kryteria astmy częściowo kontrolowanej, wg GINA).

W analizie podstawowej uwzględniono dodatkowo spadki spowodowane zaostrzeniami wyznaczone na podstawie publikacji Lloyd 2007 [21]. Jednakże uwagę zwraca fakt, że pacjenci włączani do badania Doz 2013 [20] również doświadczali zaostrzeń, a zatem użyteczność poszczególnych stanów została dodatkowo obniżona. Istnieje więc prawdopodobieństwo dwukrotnego obniżania użyteczności

stanu związanego z zaostrzeniem. W załączonym arkuszu Excel istnieje więc możliwość wyłączenia dodatkowego spadku użyteczności związanego z zaostrzeniami.

Założono dodatkowo, że zaostrzenia nie występują w czasie wolnym od objawów.

Tabela 16.
Użyteczności przyjęte w analizie

Stan zdrowia	Użyteczność*/spadek użyteczności	Użyteczność związana z zaostrzeniem	
		Analiza podstawowa (wariant A0)	Wariant A1
Astma kontrolowana (wartość bazowa)	0,886	Brak zaostrzeń w tym stanie	
Astma częściowo kontrolowana	0,081**	Zaostrzenia leczone ambulatoryjnie: 0,57 Zaostrzenia wymagające hospitalizacji: 0,33	Jak w stanie astma częściowo kontrolowana
Astma niekontrolowana	0,211**	Zaostrzenia leczone ambulatoryjnie: 0,57 Zaostrzenia wymagające hospitalizacji: 0,33	Jak w stanie astma częściowo kontrolowana

* średnie wartości wyznaczone dla Francji i Hiszpanii

**spadek użyteczności

3.3. Dane kosztowe

3.3.1. Koszty leków

Furoinian flutykazonu+wilanterol

Cenę zbytu netto preparatu Relvar® Ellipta® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30], w zależności od przyjętego wariantu kwalifikacji do grupy limitowej, ceny preparatu Relvar® będą kształtować się w sposób przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 17, Tabela 18). Kwalifikację do grup limitowych szerzej omówiono w dokumencie analizy wpływu na budżet. [31]

Tabela 17.
Koszt preparatu Relvar® Ellipta®

Preparat	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa
Relvar® Ellipta® 92/22	██████	██████	██████
Relvar® Ellipta® 184/22	██████	██████	██████

Tabela 18.
Relvar® Ellipta® – koszt preparatu

LDD ^a w opakowaniu	Grupa limitowa	Cena hurtowa za LDD	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność NFZ	Odpłatność NFZ	Odpłatność pacjenta
Relvar® Ellipta® 92/22							
30	199.2 ^b	████	████	████	████	████	████
30	000.1 ^c	████	████	████	████	████	████
Relvar® Ellipta® 184/22							
30	199.3 ^d	████	████	████	████	████	████
30	000.1 ^c	████	████	████	████	████	████

^aLimitowa Dawka Dobowa – dawka na podstawie której wyliczane są udziały w grupie, ceny detaliczne i limity finansowania leków

^bpreparat włączony do grupy limitowej 199.2 (LDD wynosi 30) – analiza podstawowa

^cpreparat tworzący nową grupę limitową – analiza wrażliwości

^dpreparat włączony do grupy limitowej 199.3 (LDD wynosi 30) – analiza podstawowa

Pozostałe leki

Dane dotyczące cen detalicznych poszczególnych leków refundowanych w Polsce uzyskano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. [32]

Wyznaczono średni koszt dawki refundowanych preparatów, ważony wielkością sprzedaży ich opakowań w okresie od stycznia do grudnia 2013 r. [33]

W przypadku preparatów zawierających flutykazonu propionian/salmeterol wykorzystano ceny opakowań, w których dawka leku jest równa lub jest wielokrotnością dawki 250+50 µg lub 500+50 µg, co odpowiednio pozwoliło na oszacowanie średniego kosztu dawki 500+100 µg oraz 1000+100 µg.

W przypadku preparatów zawierających budesonid/formoterol wykorzystano ceny opakowań, w których dawka leku jest równa lub jest wielokrotnością dawki 80+4,5 µg lub 160+4,5 µg, co odpowiednio pozwoliło na oszacowanie średniego kosztu dawki dobowej 320+18 µg oraz 640+18 µg.

Szczegóły oszacowań zostały zawarte w tabelach poniżej (Tabela 19, Tabela 20).

Tabela 19.
Preparaty uwzględnione w analizie podstawowej

Preparat	Dawka	EAN	Cena detaliczna	Limit	Poziom odpłatności	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
propionian flutykazonu+salmeterol							
Seretide Dysk 250®	250+50µg	5909990832521	127,04 zł	98,46 zł	ryczałt	95,26 zł	31,78 zł
Seretide Dysk 500®	500+50µg	5909990832620	167,03 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	41,41 zł
Asaris®	250+50µg	5909991034887	98,46 zł	98,46 zł	ryczałt	95,26 zł	3,20 zł
Asaris®	500+50µg	5909991034894	128,82 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	3,20 zł
Salmex®	250+50µg	5909991034924	98,46 zł	98,46 zł	ryczałt	95,26 zł	3,20 zł
Salmex®	500+50µg	5909991034931	128,82 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	3,20 zł
budezonid+formoterol							
Symbicort Turbuhale r®	80+4,5µg	5909990872886	75,57 zł	58,99 zł	ryczałt	55,79 zł	19,78 zł
Symbicort Turbuhale r®	80+4,5µg	5909990882014	75,57 zł	58,99 zł	ryczałt	55,79 zł	19,78 zł
Symbicort Turbuhale r®	160+4,5µg	5909990873029	85,57 zł	59,08 zł	ryczałt	55,88 zł	29,69 zł
Symbicort Turbuhale r®	160+4,5µg	5909990882113	85,57 zł	59,08 zł	ryczałt	55,88 zł	29,69 zł
Symbicort Turbuhale r®	320+9µg	5909990873241	145,95 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	20,33 zł
Symbicort Turbuhale r®	320+9µg	5909991079314	145,95 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	20,33 zł

Tabela 20.
Średnia cena za dawkę substancji czynnej ważona wielkością sprzedaży (za okres 01-12.2013r.)

Preparat	Dawka	EAN	Sprzedaż dawek w okresie 01-12.2013	Średnia ważona cena za dawkę dobową koszt NFZ	Średnia ważona cena za dawkę dobową koszt pacjenta
propionian flutykazonu+salmeterol					
Seretide Dysk 250®	250+50µg	5909990832521	15243240		
Asaris®	250+50µg	5909991034887	1711740	3,18 zł ^a	0,85 zł ^a
Salmex®	250+50µg	5909991034924	3365700		
Seretide Dysk 500®	500+50µg	5909990832620	20179320		
Asaris®	500+50µg	5909991034894	8589840	4,19 zł ^b	0,79 zł ^b
Salmex®	500+50µg	5909991034931	10624143		

Preparat	Dawka	EAN	Sprzedaż dawek w okresie 01-12.2013	Średnia ważona cena za dawkę dobową koszt NFZ	Średnia ważona cena za dawkę dobową koszt pacjenta
budezonid+formoterol					
Symbicort Turbuhaler®	80+4,5µg	5909990872886	1285980	3,72 zł ^c	1,32 zł ^c
Symbicort Turbuhaler®	80+4,5µg	5909990882014	1042380		
Symbicort Turbuhaler®	160+4,5µg	5909990873029	6221280	4,02 zł ^d	1,15 zł ^d
Symbicort Turbuhaler®	160+4,5µg	5909990882113	4624020		
Symbicort Turbuhaler®	320+9µg	5909990873241	10029060		
Symbicort Turbuhaler®	320+9µg	5909991079314	9357780		

^a cena za dawkę dobową 500/100µg

^b cena za dawkę dobową 1000/100µg

^c cena za dawkę dobową 320/18µg

^d cena za dawkę dobową 640/18µg

3.3.2. Koszty wizyt specjalistycznych

Średnie roczne koszty ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych przypadających na pacjenta z astmą oskrzelową oszacowano jako iloczyn średniego kosztu wizyty ambulatoryjnej oraz średniej liczby wizyt w ciągu roku.

Koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto na podstawie wyceny punktowej świadczenia specjalistycznego 1-go typu uzyskanej z Zarządzenia nr 93/2013/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [34]. Wycenę punktu NFZ przyjęto jako średnią wartość z umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2013 roku (w zakresie chorób płuc) ważoną wielkością poszczególnych kontraktów (oszacowania dokonano na podstawie danych zawartych w Informatorze o umowach NFZ [35]).

Z uwagi na brak danych dotyczących średniej liczby wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta z astmą oskrzelową, skorzystano z danych zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [36], w której przeprowadzono ocenę kosztów POChP u pacjentów leczonych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w Polsce. Astma oskrzelowa oraz POChP należą do grupy chorób przebiegających ze skurczem oskrzeli, dodatkowo w przebiegu klinicznym oraz w badaniach diagnostycznych cechuje je bardzo wiele podobieństw. Ponadto, koszt wizyt specjalistycznych nie jest kosztem różniącym, gdyż niezależnie od ocenianej interwencji przyjęto jednakową liczbę wizyt ambulatoryjnych pacjentów z astmą oskrzelową, stąd też przyjęte założenie ma nieznaczący wpływ na wyniki analizy.

Szczegóły oszacowania kosztów wizyt specjalistycznych zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Średni roczny koszt wizyt specjalistycznych przypadających na pacjenta z astmą oskrzelową

Rodzaj świadczenia	Liczba punktów NFZ	Cena za 1 punkt	Koszt świadczenia	Roczne liczba wizyt na pacjenta	Średni roczny koszt na pacjenta
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,48 zł	33,19 zł	2,94	97,56 zł

3.3.3. Leczenie ratunkowe

W celu oszacowania kosztów leczenia ratunkowego skorzystano z danych zawartych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej [1], w których raportowano, iż pacjenci wymagający leczenia ratunkowego stosowali wziewnie krótko działający beta mimetyk - salbutamol. W analizie oszacowano koszt dawki leków stosowanych w leczeniu ratunkowym na podstawie wszystkich preparatów zaliczonych do grupy limitowej 197.1 – wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu (salbutamol, fenoterol) (Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 22.
Preparaty uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia ratunkowego

Preparat	Dawka	EAN	Cena detaliczna	Limit	Poziom odpłatności	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
fenoterol							
Berotec N 100®	100µg	5909990376414	25,69 zł	18,71 zł	ryczałt	15,15 zł	10,54 zł
salbutamol							
Buventol Easyhaler®	200µg	5909990376414	44,80 zł	28,06 zł	ryczałt	22,73 zł	22,07 zł
Buventol Easyhaler®	100µg	5909991106928	26,94 zł	14,03 zł	ryczałt	10,83 zł	16,11 zł
Sabumalin®	100µg	5909990764150	12,85 zł	12,85 zł	ryczałt	9,65 zł	3,20 zł
Steri-Neb Salamol®	2mg/ml	5909990727513	35,69 zł	5,61 zł	ryczałt	2,41 zł	33,28 zł
Steri-Neb Salamol®	1mg/ml	5909990727414	23,52 zł	2,81 zł	ryczałt	0,00 zł	23,52 zł
Ventolin®	1mg/ml	5909990454013	15,58 zł	2,81 zł	ryczałt	0,00 zł	15,58 zł
Ventolin®	2mg/ml	5909990454112	19,78 zł	5,61 zł	ryczałt	2,41 zł	17,37 zł
Ventolin®	100µg	5909990442010	14,03 zł	14,03 zł	ryczałt	10,83 zł	3,20 zł
Ventolin Dysk®	200µg	5909990911912	19,50 zł	8,42 zł	ryczałt	5,22 zł	14,28 zł

Tabela 23.
Średnia cena za dawkę substancji czynnej podawanej w ramach leczenia ratunkowego ważona wielkością sprzedaży (za okres 01-12.2013r.)

Preparat	Dawka	EAN	Sprzedaż dawek w okresie 01-12.2013	Średnia ważona cena za dawkę koszt NFZ	Średnia ważona cena za dawkę koszt pacjenta
Berotec N 100®	100µg	5909990376414	12605893		
Buventol Easyhaler®	200µg	5909990376414	152000		
Buventol Easyhaler®	100µg	5909991106928	265350		
Sabumalin®	100µg	5909990764150	1125900		
Steri-Neb Salamol®	2mg/ml	5909990727513	62788	0,43 zł	0,27zł
Steri-Neb Salamol®	1mg/ml	5909990727414	142384		
Ventolin®	1mg/ml	5909990454013	335168		
Ventolin®	2mg/ml	5909990454112	167942		
Ventolin®	100µg	5909990442010	21089250		
Ventolin Dysk®	200µg	5909990911912	389805		

3.3.4. Koszty leczenia zaostrzeń

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

Tylko w jednej z odnalezionych publikacji (Kokot 2004 [37]) oceniono koszty związane z leczeniem zaostrzeń astmy w polskiej praktyce klinicznej, stąd też dane z badania Kokot 2004 wykorzystano w niniejszej analizie.

W publikacji Kokot 2004 [37] przedstawiono analizę kosztów związanych z zaostrzeniami astmy oskrzelowej w warunkach polskich u pacjentów leczonych ambulatoryjnie oraz hospitalizowanych. W publikacji opisano rezultaty dwóch prospektywnych badań obserwacyjnych, składających się minimum ze 100 pacjentów (każde badanie). Koszty procedur i leków oparto o dane rynkowe z 2001 r., natomiast szacowanie kosztów pośrednich przeprowadzono przy wykorzystaniu metody kapitału ludzkiego. Ostatecznie przeprowadzono 239 oceny zaostrzeń astmy oskrzelowej, z których 116 leczonych było ambulatoryjnie, a 123 w warunkach szpitalnych.

Koszty bezpośrednie oraz pośrednie leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej, zawarte w publikacji Kokot 2004 zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej (dane z publikacji Kokot 2004 [37])

Kategoria kosztowa	Szpital			Ambulatorium		
	Średni koszt	CI-	CI+	Średni koszt	CI-	CI+
Leki i urządzenia do ich podawania	804,80 zł	590,20 zł	1 047,70 zł	94,70 zł	78,90 zł	112,10 zł
Koszty osobowe, testy re-admisji, transport chorego	2 906,80 zł	2 566,10 zł	3 266,90 zł	152,30 zł	137,70 zł	168,90 zł
Testy diagnostyczne, koszty bezpośrednie "inne"	276,70 zł	226,00 zł	364,70 zł	x	x	x
Całkowite koszty bezpośrednie	3 988,30 zł	3 510,80 zł	4 462,10 zł	247,00 zł	224,30 zł	269,90 zł
Koszty pośrednie (związane z absencją chorobową)	439,50 zł	265,00 zł	639,70 zł	336,50 zł	213,30 zł	478,70 zł
Całkowite koszty leczenia po uwzględnieniu kosztów pośrednich	4 427,80 zł	3 923,90 zł	4 964,70 zł	583,50 zł	458,20 zł	731,90 zł

Należy zaznaczyć, iż dane prezentowane w publikacji Kokot 2004 [37] zbierane były w 2001 roku, w związku z tym przeskalowano je za pomocą stopy inflacji CPI (Consumer Price Index – indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych) za lata 2002-2013 [38].

Dane kosztowe związane z leczeniem zaostrzeń astmy oskrzelowej wykorzystane w analizie zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Wykorzystane w analizie koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej

Kategoria kosztowa	Szpital			Ambulatorium		
	Średni koszt	CI-	CI+	Średni koszt	CI-	CI+
Leki i urządzenia do ich podawania	1 092,05 zł	800,86 zł	1 421,65 zł	128,50 zł	107,06 zł	152,11 zł
Koszty osobowe, testy re-admisji, transport chorego	3 944,31 zł	3 482,00 zł	4 432,94 zł	206,66 zł	186,85 zł	229,18 zł
Testy diagnostyczne, koszty bezpośrednie "inne"	375,46 zł	306,66 zł	494,87 zł	x	x	x
Całkowite koszty bezpośrednie	5 411,82 zł	4 763,89 zł	6 054,73 zł	335,16 zł	304,36 zł	366,23 zł
Koszty pośrednie (związane z absencją chorobową)	596,37 zł	359,59 zł	868,02 zł	456,61 zł	289,43 zł	649,56 zł
Całkowite koszty leczenia po uwzględnieniu kosztów pośrednich	6 008,19 zł	5 324,44 zł	6 736,72 zł	791,77 zł	621,74 zł	993,13 zł

4. WALIDACJA

4.1. Walidacja wewnętrzna

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

W tabeli poniżej (Tabela 26) przedstawiono oczekiwane i uzyskiwane zmiany wyników analizy po wprowadzeniu zmian poszczególnych parametrów. Zaprezentowane wyniki uzyskano po wprowadzeniu wszystkich poprawek wykrytych w procesie walidacji wewnętrznej. W celu zachowania przejrzystości, w poniższej tabeli, jako oceniane wyniki analizy przedstawione zostały wygenerowane w procesie walidacji wartości kosztów całkowitych i QALY dla poszczególnych porównań. Wyniki kosztowe zaprezentowano jedynie z poszerzonej perspektywy płatnika. Jednakże w procesie walidacji oceniane były wszystkie uzyskane wyniki analizy po wprowadzeniu założonych zmian.

Tabela 26.
Walidacja wewnętrzna modelu FF/VI 92/22 vs. BUD/FORM 320/18

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Ustawienia ogólne modelu						
Horizont czasowy	Time horizon	24 tyg	1 rok	FF/VI(92/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↑	FF/VI(92/22) Total costs: █████
				BUD/FORM(320/18) Total costs: 925,09	Koszt całkowity ↑	BUD/FORM(320/18) Total costs: 2009,86
				FF/VI(92/22) QALY: 0,3569	QALY ↑;	FF/VI(92/22) QALY: 0,7754
				BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3647	QALY ↑;	BUD/FORM(320/18) QALY: 0,7923
████	████	█	█	FF/VI(92/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↓	FF/VI(92/22) Total costs: █████
				BUD/FORM(320/18) Total costs: 925,09	Koszt całkowity =	BUD/FORM(320/18) Total costs: 925,09
				FF/VI(92/22) QALY: 0,3569	QALY=	FF/VI(92/22) QALY: 0,3569
				BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3647	QALY=	BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3647
Liczba wizyt specjalistycznych - monitorowanie	Number of visits per year	2,94	0	FF/VI(92/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↓	FF/VI(92/22) Total costs: █████
				BUD/FORM(320/18) Total costs: 925,09	Koszt całkowity ↓	BUD/FORM(320/18) Total costs: 880,18
				FF/VI(92/22) QALY: 0,3569	QALY=	FF/VI(92/22) QALY: 0,3569
				BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3647	QALY=	BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3647
Koszt zaostrzeń	Exacerbation cost	Default(Kokot 2004)	0	FF/VI(92/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↓	FF/VI(92/22) Total costs: █████
				BUD/FORM(320/18) Total costs: 925,09	Koszt całkowity ↓	BUD/FORM(320/18) Total costs: 925,09
				FF/VI(92/22) QALY: 0,3569	QALY=	FF/VI(92/22) QALY: 0,3569
				BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3647	QALY=	BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3647
Wartości użyteczności	Utility	Default	0	FF/VI(92/22) Total costs: █████	Koszt całkowity =	FF/VI(92/22) Total costs: █████
				BUD/FORM(320/18) Total costs: 925,09	Koszt całkowity =	BUD/FORM(320/18) Total costs: 925,09
				FF/VI(92/22) QALY: 0,3569	QALY↓↓	FF/VI(92/22) QALY: 0

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3647	QALY ↓↓	FP/SAL(500/100) QALY: 0
Prawdopodobieństwo zaostżeń	Rate of exacelebration/ OR	0	Jak w porównaniu H2H dla FF/VI_92/22 dla obu interwencji	FF/VI(92/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↑	FF/VI(92/22) Total costs: █████
				BUD/FORM(320/18) Total costs: 925,09	Koszt całkowity ↑	BUD/FORM(320/18) Total costs: 935,99
				FF/VI(92/22) QALY: 0,35690052	QALY ↓	FF/VI(92/22) QALY: 0,35690028
				BUD/FORM(320/18) QALY: 0,36466142	QALY ↓	BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3645603
Odsetek dni (24-h okresów) bez terapii ratunkowej [%]	rescue-free 24h period [%] = 100 / symptom-free 24h period [%] = 0	0	100%	FF/VI(92/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↓	FF/VI(92/22) Total costs: █████
				BUD/FORM(320/18) Total costs: 925,09	Koszt całkowity ↓	BUD/FORM(320/18) Total costs: 891,29
				FF/VI(92/22) QALY: 0,3569	QALY ↑;	FF/VI(92/22) QALY: 0,3704
				BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3647	QALY ↑;	BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3704
Odsetek dni (24-h okresów) bez objawów astmy [%]	symptom-free 24h period [%] = 0 / symptom-free 24h period [%] = 100	0	100%	FF/VI(92/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↓	FF/VI(92/22) Total costs: █████
				BUD/FORM(320/18) Total costs: 925,09	Koszt całkowity ↓	BUD/FORM(320/18) Total costs: 891,29
				FF/VI(92/22) QALY: 0,3569	QALY ↑;	FF/VI(92/22) QALY: 0,4076
				BUD/FORM(320/18) QALY: 0,3647	QALY ↑;	BUD/FORM(320/18) QALY: 0,4076

Tabela 27. Walidacja wewnętrzna modelu FF/VI 184/22 vs. FP/SAL 1000/100

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Ustawienia ogólne modelu						
Horyzont czasowy	Time horizon	24 tyg	1 rok	FF/VI(184/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↑	FF/VI(184/22) Total costs: █████
				FP/SAL(1000/100) Total costs: 944,55	Koszt całkowity ↑	FP/SAL(1000/100) Total costs: 2052,15
				FF/VI(184/22) QALY: 0,3507	QALY ↑;	FF/VI(184/22) QALY: 0,762

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				FP/SAL(1000/100) QALY: 0,3526	QALY ↑;	FP/SAL(1000/100) QALY: 0,766
				FF/VI(184/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↓	FF/VI(184/22) Total costs: █████
				FP/SAL(1000/100) Total costs: 944,55	Koszt całkowity =	FP/SAL(1000/100) Total costs: 944,55
				FF/VI(184/22) QALY: 0,3507	QALY=	FF/VI(184/22) QALY: 0,3507
				FP/SAL(1000/100) QALY: 0,3526	QALY=	FP/SAL(1000/100) QALY: 0,3526
				FF/VI(184/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↓	FF/VI(184/22) Total costs: █████
Liczba wizyt specjalistycznych - monitorowanie	Number of visits per year	2,94	0	FP/SAL(1000/100) Total costs: 944,55	Koszt całkowity ↓	FP/SAL(1000/100) Total costs: 899,64
				FF/VI(184/22) QALY: 0,3507	QALY=	FF/VI(184/22) QALY: 0,3507
				FP/SAL(1000/100) QALY: 0,3526	QALY=	FP/SAL(1000/100) QALY: 0,3526
				FF/VI(184/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↓	FF/VI(184/22) Total costs: █████
Koszt zaostrzeń	Exacerbation cost	Default(Kokot 2004)	0	FP/SAL(1000/100) Total costs: 944,55	Koszt całkowity ↓	FP/SAL(1000/100) Total costs: 944,55
				FF/VI(184/22) QALY: 0,3507	QALY=	FF/VI(184/22) QALY: 0,3507
				FP/SAL(1000/100) QALY: 0,3526	QALY=	FP/SAL(1000/100) QALY: 0,3526
				FF/VI(184/22) Total costs: █████	Koszt całkowity =	FF/VI(184/22): █████
Wartości użyteczności	Utility	Default	0	FP/SAL(1000/100) Total costs: 944,55	Koszt całkowity =	FP/SAL(1000/100): 944,55
				FF/VI(184/22) QALY: 0,3507	QALY↓↓	FF/VI(92/22) QALY: 0
				FP/SAL(1000/100) QALY: 0,3526	QALY↓↓	FP/SAL(500/100) QALY: 0
				FF/VI(184/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↑	FF/VI(184/22) Total costs: █████
Prawdopodobieństwo zaostrzeń	Rate of exacelebration/ OR	0	Jak w porównaniu H2H dla FF/VI_92/22 dla obu interwencji	FP/SAL(1000/100) Total costs: 944,55	Koszt całkowity ↑	FP/SAL(1000/100) Total costs: 1089,74
				FF/VI(184/22) QALY: 0,35074693	QALY ↓;	FF/VI(184/22) QALY: 0,3506456
				FP/SAL(1000/100) QALY: 0,35257838	QALY ↓;	FP/SAL(1000/100) QALY: 0,35257739
				FF/VI(184/22) Total costs: █████	Koszt całkowity ↓	FF/VI(184/22) Total costs: █████
Odsetek dni (24-h okresów) bez terapii ratunkowej [%]	rescue-free 24h period [%] = 100 /	0	100%	FP/SAL(1000/100) Total costs: 944,55	Koszt całkowity ↓	FP/SAL(1000/100) Total costs: 881,33

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
	symptom-free 24h period [%] = 0			FFVI(184/22) QALY: 0,3507 FP/SAL(1000/100) QALY: 0,3526	QALY ↑; QALY ↑;	FFVI(184/22) QALY: 0,3704 FP/SAL(1000/100) QALY: 0,3704
Odsetek dni (24-h okresów) bez objawów astmy [%]	rescue-free 24h period [%] = 0 / symptom-free 24h period [%] = 100	0	100%	FFVI(184/22) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓	FFVI(184/22) Total costs: ██████████
				FP/SAL(1000/100) Total costs: 944,55	Koszt całkowity ↓	FP/SAL(1000/100) Total costs: 881,33
				FFVI(184/22) QALY: 0,3507	QALY ↑;	FFVI(184/22) QALY: 0,4076
				FP/SAL(1000/100) QALY: 0,3526	QALY ↑;	FP/SAL(1000/100) QALY: 0,4076

4.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji oparto się na przeprowadzonym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania i odnalezionych analiz przedstawiono w aneksie w rozdziale 13.1.1

Wyniki otrzymane w odnalezionych analizach zależą w dużej mierze od przyjętego sposobu modelowania, poczynionych założeń, a także w dużym stopniu od uwzględnionej populacji oraz przypisanych do poszczególnych stanów wartości użyteczności. Nie jest możliwe uzyskanie tożsamyh wyników przy tak dużej rozbieżności konstrukcji modeli i danych wejściowych. Poniżej w tabeli (Tabela 28) opisano odnalezione analizy ekonomiczne, które nie zostały uwzględnione w procesie walidacji wraz z określeniem powodów ich wykluczenia.

Tabela 28.
Analizy ekonomiczne nie uwzględnione w procesie walidacji konwergencji wraz z powodem ich wykluczenia

Publikacja	Tytuł	Powód wyłączenia z walidacji
Doull 2007 [39]	Cost-effectiveness of salmeterol xinafoate/fluticasone propionate combination inhaler in chronic asthma	Wyniki podane w publikacji jedynie w postaci różnic inkrementalnych. Nie jest możliwe wyodrębnienie na ich podstawie wartości QALY do zastosowania w procesie walidacji.
Marchetti 2004 [40]	Cost -utility of inhaled corticosteroids in patients with moderate-to-severe asthma	Wyniki podane w QALE (quality – adjusted life expectancy) brak możliwości przeliczenia na QALY z danych przedstawionych w publikacji.
Price 2002 [41]	Development of an Economic Model to Assess the Cost Effectiveness of Asthma Management Strategies	Analiza oparta o wyniki w zakresie parametru efektywności związanego ze stopniem kontroli astmy. Nie przedstawiono wyników dla QALY

Wybrane do analizy badania dotyczące modeli ekonomicznych dla uwzględnionych interwencji w dużej mierze opierają się na wynikach badania GOAL, gdzie przejścia pomiędzy stanami zostały uwzględnione bezpośrednio na podstawie historii choroby pacjentów z badania GOAL. Ze względu na brak możliwości odniesienia wyników z badania GOAL do danych uwzględnionych w badaniach klinicznych przyjętych do niniejszej analizy w zakresie punktów końcowych, zdecydowano się oprzeć analizę na innych założeniach. Dobór parametrów do prezentowanej analizy został podyktowany dostępnością danych klinicznych, do których było możliwe dopasowanie zmian w kosztach oraz użytecznościach. Ze względu na fakt, że wyniki kosztowe odnalezionych modeli ekonomicznych przeprowadzone są dla różnych krajów (nie odnaleziono analizy ekonomicznej przeprowadzonej w warunkach polskich), nie jest możliwe bezpośrednie porównanie wyników w zakresie kosztowym z uzyskanymi w niniejszej analizie. Dodatkowo ograniczeniem w tym przypadku jest również dostępność danych i horyzont czasowy przyjętych w analizach badań. Wobec powyższego na potrzeby walidacji konwergencji zdecydowano się porównać wyniki jedynie w zakresie QALY. Dane dotyczące wejściowych wartości użyteczności z uwzględnieniem stanów, przyjęte w odnalezionych analizach, różnią się znacząco między sobą. Jeśli istniała możliwość przypisywano wejściowe wartości użyteczności na równe zastosowanym w odnalezionych publikacjach i dopiero z tak

dopasowanymi wartościami wejściowymi porównywano wynik QALY otrzymany w modelu. Ze względu na dostępność i raportowanie wyników QALY dla poszczególnych interwencji do walidacji konwergencji włączono jedynie dwie z odnalezionych publikacji.

Tabela 29.
Porównanie uzyskanych wyników w obrębie analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy

Publikacja	Horyzont czasowy	Populacja	Interwencja	QALY z publikacji	QALY z niniejszego modelu	Różnica w QALY pomiędzy modelami	Różnica w QALY [%] pomiędzy modelami w odniesieniu do QALY z publikacji
Briggs 2006 [42]	52 tygodnie	Zgodna z badaniem GOAL*	salmeterol/fluticasone propionate	0,895	0,887**/ 0,766	0,008**/ 0,129	0,89%**/ 14,41%
Gerzeli 2012 [43]	52 tygodnie	dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą astmą	beklometazon / formoterol	0,816	0,795**/ 0,792	0,022**/ 0,024	2,63%**/ 2,94%
			salmeterol/fluticasone propionate	0,813	0,770**/ 0,766	0,043**/ 0,047	5,30%**/ 0,047

*GOAL - 52-tygodniowe, międzynarodowe, randomizowane, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane badanie zaprojektowane do oceny skuteczności stopniowego zwiększania dawki propionianu flutikazonu lub leczenia skojarzonego salmeterolu z propionianem flutikazonu w osiągnięciu kontroli astmy

** uwzględniono wartości wejściowe użyteczności z publikacji z którą przeprowadzano porównanie QALY

Wyniki niniejszej analizy w zakresie QALY są zbliżone do wyników wyznaczonych w publikacjach dotyczących analiz ekonomicznych. Różnice QALY mieszczą się w granicach ok. 0,9 – 5,3% (wartości użyteczności przyjęte na podstawie danych uwzględnionych w poszczególnych publikacjach) w stosunku do wyników otrzymanych w odnalezionych badaniach dla poszczególnych interwencji. Widoczne różnice mogą wynikać z przyjętych parametrów wejściowych modelu oraz horyzontu czasowego uwzględnionego w analizie badań klinicznych.

4.3. Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych obejmujących pacjentów z astmą, w których uwzględniono wykorzystane w analizie punkty końcowe tj. zaostrzenia, czas wolny od terapii ratunkowej lub też czas wolny od symptomów. Wobec powyższego nie udało się przeprowadzić walidacji zewnętrznej modelu.

5. WYNIKI

5.1. Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)

5.1.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

████████████████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 738,09 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100) wynosi ██████ zł.

Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi ██████ zł.

Tabela 30.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta ██████

	FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)	Różnica
Leki	██████	671,43 zł	██████
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie zastrzeżeń	21,75 zł	21,75 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	██████	738,09 zł	██████
Cena progowa	-	-	██████

████████████████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 738,09 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100) wynosi ██████ zł.

Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi ██████ zł.

Tabela 31.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

	FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)	Różnica
Leki		671,43 zł	
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie zaostżeń	21,75 zł	21,75 zł	0,00 zł
Koszty całkowite		738,09 zł	
Cena progowa	-	-	

5.1.2. Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 600,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100) wynosi zł.

Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi zł.

Tabela 32.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

	FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)	Różnica
Leki		533,46 zł	
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie zaostżeń	21,75 zł	21,75 zł	0,00 zł
Koszty całkowite		600,11 zł	
Cena progowa	-	-	

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 600,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100) wynosi zł.

Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi zł.

Tabela 33.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

	FF/VI (92/22)	FP/SAL (500/100)	Różnica
Leki		533,46 zł	
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie zaostżeń	21,75 zł	21,75 zł	0,00 zł
Koszty całkowite		600,11 zł	
Cena progowa	-	-	

5.2. Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)

5.2.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 932,69 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a BUD/FORM (320/18) wynosi zł.

Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi zł.

Tabela 34.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

	FF/VI (92/22)	BUD/FORM (320/18)	Różnica
Leki		846,38 zł	
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie ratunkowe	41,40 zł	41,40 zł	0,00 zł
Koszty całkowite		932,69 zł	
Cena progowa	-	-	

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 932,69 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a BUD/FORM (320/18) wynosi zł.

Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi ██████ zł.

Tabela 35.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta ██████

	FF/VI (92/22)	BUD/FORM (320/18)	Różnica
Leki	██████	846,38 zł	██████
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie ratunkowe	41,40 zł	41,40 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	██████	932,69 zł	██████
Cena progowa	-	-	██████

5.2.2. Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 695,38 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii BUD/FORM (320/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między BUD/FORM (320/18) a FF/VI (92/22) wynosi ██████ zł.

Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania nie istnieje wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18).

Tabela 36.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego ██████

	FF/VI (92/22)	BUD/FORM (320/18)	Różnica
Leki	██████	624,85 zł	██████
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie ratunkowe	25,62 zł	25,62 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	██████	695,38 zł	██████
Cena progowa	-	-	nie istnieje*

*Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi

695,38 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a BUD/FORM (320/18) wynosi [REDACTED] zł.

Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Tabela 37.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS

	FF/VI (92/22)	BUD/FORM (320/18)	Różnica
Leki	[REDACTED]	624,85 zł	[REDACTED]
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie ratunkowe	25,62 zł	25,62 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	[REDACTED]	695,38 zł	[REDACTED]
Cena progowa	-	-	[REDACTED]

5.3. Porównanie FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)

5.3.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,26 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (184/22) a FP/SAL (1000/100) wynosi [REDACTED] zł.

Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Tabela 38.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]

	FF/VI (184/22)	FP/SAL (1000/100)	Różnica
Leki	[REDACTED]	831,00 zł	[REDACTED]
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie ratunkowe	63,35 zł	63,35 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	[REDACTED]	939,26 zł	[REDACTED]
Cena progowa	-	-	[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,26 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (184/22) a FP/SAL (1000/100) wynosi ██████ zł.

Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) się równoważą wynosi ██████ zł.

Tabela 39.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta ██████

	FF/VI (184/22)	FP/SAL (1000/100)	Różnica
Leki	██████	831,00 zł	██████
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie ratunkowe	63,35 zł	63,35 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	██████	939,26 zł	██████
Cena progowa	-	-	██████

5.3.2. Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 787,59 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FP/SAL (1000/100) a FF/VI (184/22) wynosi ██████ zł.

Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania nie istnieje wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100).

Tabela 40.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego ██████████

	FF/VI (184/22)	FP/SAL (1000/100)	Różnica
Leki	████████	703,47 zł	████████
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie ratunkowe	39,21 zł	39,21 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	████████	787,59 zł	████████
Cena progowa	-	-	nie istnieje*

*Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 787,59 zł. ██████████

Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania nie istnieje wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100).

Tabela 41.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego ██████████

	FF/VI (184/22)	FP/SAL (1000/100)	Różnica
Leki	████████	703,47 zł	████████
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Leczenie ratunkowe	39,21 zł	39,21 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	████████	787,59 zł	████████
Cena progowa	-	-	nie istnieje*

*Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

5.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 42.
Scenariusze analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 1	Włączenie preparatu Relvar® Elipta® do istniejącej grupy limitowej	Grupa limitowa 199.2 dla FFVI (92/22) Grupa limitowa 199.3 dla FFVI (184/22)	Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Relvar® Elipta®	Odrębna grupa limitowa	Ze względu na wykazanie istotnej statystycznie przewagi FFVI (92/22) z FP/SAL (500/100) dla jednego z punktów końcowych.
Scenariusz 2	Dla porównania FFVI (92/22) z FP/SAL (500/100): uwzględnienie tylko kosztów bezpośrednich zastrzeżeń	Koszt pośredni związany z hospitalizacją: 0 Koszt pośredni związany z leczeniem ambulatoryjnym: 0	Uwzględnienie także kosztów pośrednich zastrzeżeń	Koszt pośredni związany z hospitalizacją: 596,37 zł Koszt pośredni związany z leczeniem ambulatoryjnym: 456,61	Testowanie wpływu uwzględnienia dodatkowej kategorii kosztowej
Scenariusz 3a	Dla porównań FFVI (92/22) z BUD/FORM (320/18) oraz FFVI (184/22) z FP/SAL (1000/100) koszt terapii ratunkowej uwzględniony jako średni ważony koszt dawki dobowej preparatów z grupy 197.1	Perspektywa płatnika publicznego: 0,43 zł Perspektywa wspólna płatnika i pacjentów: 0,70 zł	Maksymalny koszt dawki dobowej	Perspektywa płatnika publicznego: 0,45 zł Perspektywa wspólna płatnika i pacjentów: 4,70 zł	Testowanie wartości skrajnych
Scenariusz 3b			Minimalny koszt dawki dobowej	Perspektywa płatnika publicznego: 0 zł Perspektywa wspólna płatnika i pacjentów: 0,52 zł	
Scenariusz 4	Dla porównania FFVI (92/22) z BUD/FORM (320/18): brak uwzględnienia zastrzeżeń	Odsetek pacjentów z zastrzeniami: 0%	Uwzględnienie prawdopodobieństw zastrzeżeń jednakowych dla interwencji i komparatora z badania Corren 2007 [23] przyjętych na podstawie grupy BUD/FORM (320/18)	Odsetek pacjentów z zastrzeniami: 0,8%	Testowanie skrajnych założeń

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 5	Dla porównania FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18): dane o efektywnościach przyjęte na podstawie badania Corren 2007 [23]	<p>Odsetek czasu wolnego od symptomów – wartość bazowa: 0,7% dla FF/VI (92/22), 6,3% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od symptomów – średnia zmiana 24,0% dla FF/VI (92/22), 24,7% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego: 32,1% dla FF/VI (92/22), 30,3% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego – średnia zmiana 26,1% dla FF/VI (92/22), 40,9% dla BUD/FORM (320/18)</p>	Dane o efektywnościach przyjęte na podstawie badania Berger 2010 [24]	<p>Odsetek czasu wolnego od symptomów – wartość bazowa: 83,6% dla FF/VI (92/22), 80,2% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od symptomów – średnia zmiana -12,3% dla FF/VI (92/22), 1,4% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego: 71,9% dla FF/VI (92/22), 67,9% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego – średnia zmiana -8,2% dla FF/VI (92/22), 4,1% dla BUD/FORM (320/18)</p>	Testowanie alternatywnych źródeł danych
Scenariusz 6	Dla porównania FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18): dane o efektywnościach przyjęte na podstawie badania Corren 2007 [23] i brak uwzględnienia zaostrzeń	<p>Odsetek czasu wolnego od symptomów – wartość bazowa: 0,7% dla FF/VI (92/22), 6,3% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od symptomów – średnia zmiana 24,0% dla FF/VI (92/22), 24,7% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego: 32,1% dla FF/VI (92/22), 30,3% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego – średnia zmiana 26,1% dla FF/VI (92/22), 40,9% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek pacjentów z zaostrzeniami: 0%</p>	Dane o efektywnościach przyjęte na podstawie badania Berger 2010 [24] oraz uwzględnienie zaostrzeń na podstawie danych z tego badania	<p>Odsetek czasu wolnego od symptomów – wartość bazowa: 83,6% dla FF/VI (92/22), 80,2% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od symptomów – średnia zmiana -12,3% dla FF/VI (92/22), 1,4% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego: 71,9% dla FF/VI (92/22), 67,9% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek czasu wolnego od leczenia ratunkowego – średnia zmiana -8,2% dla FF/VI (92/22), 4,1% dla BUD/FORM (320/18)</p> <p>Odsetek pacjentów z zaostrzeniami: 0,7%</p>	Testowanie alternatywnych źródeł danych i założeń

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 7	Horyzont czasowy analizy zgodny z badaniami klinicznymi	24 tygodnie	Wydłużenie horyzontu czasowego	1 rok	Testowanie zmiany horyzontu czasowego

Tabela 43.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Scenariusz	Koszt interwencji	Koszt komparatora	Różnica	Cena progowa
Porównanie FF/VI (92/22) vs. FP/SAL (500/100)				
Analiza podstawowa		738,09 zł		
Scenariusz 1		738,09 zł		
Scenariusz 2		750,90 zł		
Scenariusz 7		1 603,58 zł		
Porównanie FF/VI (92/22) vs. BUD/FORM (320/18)				
Analiza podstawowa		932,69 zł		
Scenariusz 1		932,69 zł		
Scenariusz 3a		1 170,65 zł		
Scenariusz 3b		921,82 zł		
Scenariusz 4		938,14 zł		
Scenariusz 5		928,95 zł		
Scenariusz 6		933,36 zł		
Scenariusz 7		2 026,37 zł		
Porównanie FF/VI (184/22) vs. FP/SAL (1000/100)				
Analiza podstawowa		939,26 zł		
Scenariusz 1		939,26 zł		
Scenariusz 3a		1 303,45 zł		
Scenariusz 3b		922,62 zł		
Scenariusz 7		2 040,66 zł		

*Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

Tabela 44.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Scenariusz	Koszt interwencji	Koszt komparatora	Różnica	Cena progowa
Porównanie FF/VI (92/22) vs. FP/SAL (500/100)				
Analiza podstawowa		738,09 zł		
Scenariusz 1		738,09 zł		
Scenariusz 2		750,90 zł		
Scenariusz 7		1 603,58 zł		

Scenariusz	Koszt interwencji	Koszt komparatora	Różnica	Cena progowa
Porównanie FF/VI (92/22) vs. BUD/FORM (320/18)				
Analiza podstawowa	██████	932,69 zł	██████	██████
Scenariusz 1	██████	932,69 zł	██████	██████
Scenariusz 3a	██████	1 170,65 zł	██████	██████
Scenariusz 3b	██████	921,82 zł	██████	██████
Scenariusz 4	██████	938,14 zł	██████	██████
Scenariusz 5	██████	928,95 zł	██████	██████
Scenariusz 6	██████	933,36 zł	██████	██████
Scenariusz 7	██████	2 026,37 zł	██████	██████
Porównanie FF/VI (184/22) vs. FP/SAL (1000/100)				
Analiza podstawowa	██████	939,26 zł	██████	██████
Scenariusz 1	██████	939,26 zł	██████	██████
Scenariusz 3a	██████	1 303,45 zł	██████	██████
Scenariusz 3b	██████	922,62 zł	██████	██████
Scenariusz 7	██████	2 040,66 zł	██████	██████

*Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

Tabela 45.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego ██████████

Scenariusz	Koszt interwencji	Koszt komparatora	Różnica	Cena progowa
Porównanie FF/VI (92/22) vs. FP/SAL (500/100)				
Analiza podstawowa	██████	600,11 zł	██████	██████
Scenariusz 1	██████	600,11 zł	██████	██████
Scenariusz 2	██████	612,92 zł	██████	██████
Scenariusz 7	██████	1 303,81 zł	██████	██████
Porównanie FF/VI (92/22) vs. BUD/FORM (320/18)				
Analiza podstawowa	██████	695,38 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 1	██████	695,38 zł	██████	██████
Scenariusz 3a	██████	696,75 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 3b	██████	669,75 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 4	██████	700,83 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 5	██████	693,06 zł	██████	nie istnieje*

Scenariusz	Koszt interwencji	Koszt komparatora	Różnica	Cena progowa
Scenariusz 6	██████	697,47 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 7	██████	1 510,79 zł	██████	nie istnieje*
Porównanie FF/VI (184/22) vs. FP/SAL (1000/100)				
Analiza podstawowa	██████	787,59 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 1	██████	787,59 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 3a	██████	789,70 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 3b	██████	748,38 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 7	██████	1 711,14 zł	██████	nie istnieje*

*Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

Tabela 46.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego ██████████

Scenariusz	Koszt interwencji	Koszt komparatora	Różnica	Cena progowa
Porównanie FF/VI (92/22) vs. FP/SAL (500/100)				
Analiza podstawowa	██████	600,11 zł	██████	██████
Scenariusz 1	██████	600,11 zł	██████	██████
Scenariusz 2	██████	612,92 zł	██████	██████
Scenariusz 7	██████	1 303,81 zł	██████	██████
Porównanie FF/VI (92/22) vs. BUD/FORM (320/18)				
Analiza podstawowa	██████	695,38 zł	██████	██████
Scenariusz 1	██████	695,38 zł	██████	██████
Scenariusz 3a	██████	696,75 zł	██████	██████
Scenariusz 3b	██████	669,75 zł	██████	██████
Scenariusz 4	██████	700,83 zł	██████	██████
Scenariusz 5	██████	693,06 zł	██████	██████
Scenariusz 6	██████	697,47 zł	██████	██████
Scenariusz 7	██████	1 510,79 zł	██████	██████
Porównanie FF/VI (184/22) vs. FP/SAL (1000/100)				
Analiza podstawowa	██████	787,59 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 1	██████	787,59 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 3a	██████	789,70 zł	██████	nie istnieje*
Scenariusz 3b	██████	748,38 zł	██████	nie istnieje*

Scenariusz	Koszt interwencji	Koszt komparatora	Różnica	Cena progowa
Scenariusz 7	■	1 711,14 zł	■	nie istnieje*

*Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

6. PODSUMOWANIE

Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/100)

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 738,09 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 738,09 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 600,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (500/100) wynosi 600,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (500/100) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 932,69 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 932,69 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 695,38 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii BUD/FORM (320/18) o [REDACTED] zł. Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania nie istnieje wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18).

Perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 695,38 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszty terapii FF/VI (92/22) i BUD/FORM (320/18) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Porównanie FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,26 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,26 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100) o [REDACTED] zł. Wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100) się równoważą wynosi [REDACTED] zł.

Perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 787,59 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100) o [REDACTED] zł. Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania nie istnieje wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100).

Perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi [REDACTED] zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 787,59 zł. [REDACTED] Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania nie istnieje wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i FP/SAL (1000/100).

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano parametry mające wpływ na koszty całkowite interwencji. Wyniki inkrementalne analiz nie uległy zmianie w żadnym przypadku z wyjątkiem przyjęcia założenia o utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla preparatu Relvar Elipta oraz wydłużenia horyzontu czasowego analizy. Ceny progowe uległy zmianie jedynie w przypadku scenariuszu zakładającego utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Relvar Elipta. Są one wyższe od cen w wariancie podstawowym w przypadku perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] oraz niższe w przypadku perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED].

7. WNIOSKI

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania FF/VI (92/22) i FP/SAL (500/100) wskazują, że terapia FF/VI (92/22) jest droższa od terapii komparatorem zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. W przypadku zestawienia kosztów FF/VI (184/22) z FP/SAL (1000/100) oraz FF/VI (92/22) z BUD/FORM (320/18) terapia FF/VI jest tańsza w przypadku uwzględnienia płatnika publicznego oraz droższa w przypadku wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Należy podkreślić, że FF/VI jest jedynym dostępnym obecnie preparatem złożonym przeznaczonym do stosowania raz dziennie. U pacjentów z astmą prowadzi do poprawy czynności płuc i zwiększenia stopnia kontroli objawów choroby. Uproszczony w stosunku do innych preparatów schemat dawkowania przyczynić może się do większego *compliance*, a co za tym idzie do lepszych długookresowych efektów terapeutycznych i możliwości poprawy jakości życia pacjentów. Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej umożliwi pacjentom dostęp do szerszego spektrum opcji terapeutycznych i jest uzasadnione z punktu widzenia interesu pacjenta.

8. OGRANICZENIA

- W przypadku porównania FF/VI (92/22) z FP/SAL (500/100) wykonano konserwatywnie analizę minimalizacji kosztów pomimo różnic na korzyść interwencji FF/V (92/22) w jednym z punktów końcowych.
- Wnioski z analizy klinicznej wskazują, że dostępne doniesienia naukowe nie pozwalają przeprowadzić analizy ilościowej dla porównania FF/VI (92/22) względem BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) względem FP/SAL (1000/100). W związku z powyższym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, uzupełniając dodatkowo analizę o wyznaczone współczynniki CUR celem spełnienia minimalnych wymagań. [1]
- W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie FF/VI (184/22) vs. BUD/FORM (640/18). Zdecydowano zatem, że w tym przypadku porównane zostaną jedynie koszty wymienionych wyżej terapii w ramach analizy minimalizacji kosztów.
- Wyodrębnione do analizy punkty końcowe związane z kosztami oraz wpływające na jakość życia uwzględniają jedynie wartość lub jej zmianę ocenioną po 24-tygodniach (lub 12-tygodniach) terapii – nie jest możliwe modelowanie przebiegu tych zmian w czasie badania.
- Część parametrów w niniejszej analizie oszacowano na podstawie punktów końcowych po 12 tygodniach terapii przyjmując odpowiednie założenia dotyczące ich ekstrapolacji na łączny okres 24 tygodni.
- Analizę przeprowadzono w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym uwzględniając czas trwania włączonych badań. Ze względu na krótki czas badań RCT przyjętych dla poszczególnych porównań (24 tygodnie) istnieje ryzyko niedoszacowania różnic w zakresie niektórych punktów końcowych.
- Wybór punktów końcowych uwzględnionych w analizie dla poszczególnych porównań i zestawień został podyktowany dostępnością danych z badań klinicznych.
- Średnią roczną liczbę wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta zaczerpnięto z publikacji Jahnz-Różyk 2011, w której opisano koszty przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u pacjentów leczonych w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej w Polsce. Nie odnaleziono danych dotyczących pacjentów z astmą oskrzelową. Należy zaznaczyć, iż koszt wizyt specjalistycznych nie jest kosztem różniącym, gdyż niezależnie od ocenianej interwencji przyjęto jednakową liczbę wizyt ambulatoryjnych pacjentów z astmą oskrzelową, stąd też przyjęte założenie ma nieznaczny wpływ na wyniki analizy.
- Za koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (3,5 punkty NFZ), gdyż nie dysponowano danymi pozwalającymi na przypisanie innych możliwych rodzajów ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych.

- Za koszt leczenia ratunkowego przyjęto wycenę dawki dobowej leków z grupy 197.1 (Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu). Faktyczne dawkowanie w przypadku leczenia ratunkowego może różnić się od DDD wyznaczonego przez WHO.
- Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej zaczerpnięto z publikacji Kokot 2004, w której opisane dane zostały zebrane w 2001 roku. Należy zaznaczyć, iż w 2001 roku obowiązywał inny sposób rozliczania świadczeń medycznych niż obecnie, stąd też mogą wynikać rozbieżności w przyjętych danych. W celu aktualizacji kosztów leczenia zaostrzeń dane kosztowe z publikacji Kokot 2004 przeskalowano współczynnikiem CPI za lata 2002-2013.
- Wartość użyteczności dla stanów ocenionych jako astma bez objawów, astma z objawami lecz bez leczenia ratunkowego oraz leczenie ratunkowe zostały przyjęte na podstawie odnalezionych wartości dla odpowiednich stopni kontroli astmy. Stany te nie są ściśle powiązane z parametrami dostępnymi w modelu, ale na potrzeby modelu, po analizie definicji stanów na podstawie wytycznych GINA przyjęto, że w przybliżeniu odpowiadają stanom analizy.
- Nie uwzględniono przerywania leczenia ze względu na brak możliwości oceny zmian tego parametru w czasie w badaniach RCT.

9. DYSKUSJA

Analizę ekonomiczną przeprowadzono bazując na wynikach przeglądu systematycznego badań RCT. W ramach analizy klinicznej w porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FF/VI (92/22) a FP/SAL (500/100) w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. Wyjątek stanowiła analiza (post-hoc) odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzoną w skali AQLQ+12 (wzrost wyniku $\geq 0,5$ pkt), która wykazała statystycznie istotną przewagę FF/VI nad FP/SAL. Ze względu na trudności związane z przełożeniem wymienionego punktu końcowego na lata życia skorygowane jego jakością zdecydowano się przyjąć konserwatywne założenie o braku różnic pomiędzy interwencjami i wykonano dla tego porównania analizę minimalizacji kosztów.

Ze względu na heterogeniczność badań przyjętych do porównania FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18) oraz FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100) oraz odmienny sposób prezentacji punktów końcowych w ramach analizy klinicznej nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze ilościowym. Z powodu braku możliwości porównania efektywności interwencji i komparatorów w tym przypadku zdecydowano się wykonać zestawienie kosztów przyjmując na podstawie zestawienia jakościowego, że zarówno interwencja jak i komparatory charakteryzują się taką samą skutecznością (uśredniono wyniki dla obydwu ramion). Dodatkowo w celu spełnienia rozporządzenia Ministra Zdrowia o minimalnych wymaganiach wykonano analizę kosztów-użyteczności, w ramach której oszacowano dla każdej z interwencji osobno efekty zdrowotne wyrażone w QALY, koszty związane z daną terapią oraz wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności CUR. Należy podkreślić, że ze względu na brak możliwości porównania ilościowego interwencji w ramach analizy klinicznej do wyników analizy kosztów-użyteczności należy podchodzić z dużą ostrożnością. W szczególności niemożliwym jest oszacowanie wyników inkrementalnych pozwalających na wnioskowanie o opłacalności interwencji.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18). W związku z powyższym w tym przypadku wykonano zestawienie kosztów, w którym uwzględniono jedynie koszty obydwu interwencji oraz koszty standardowych wizyt związanych z monitorowaniem terapii astmy. Z powodu braku danych o efektywności klinicznej nie wyznaczono współczynników CUR.

Strukturę modelu oparto o punkty końcowe, dla których możliwe było przypisanie danych dotyczących użyteczności oraz kosztów (czas wolny od symptomów astmy, czas wolny od leczenia ratunkowego oraz dane dotyczące odsetka pacjentów z zaostrzeniami) przy czym w przypadku wartości użyteczności koniecznym było przyjęcie szeregu założeń. W analizie wykorzystano wartości użyteczności dla stanów: astma kontrolowana, astma częściowo kontrolowana oraz astma niekontrolowana. Definicje stanów oparte były na wytycznych GINA dotyczących występowania

i kontroli objawów astmy na przestrzeni tygodnia (w zależności od symptomów występujących w ciągu danego tygodnia). Ze względu na charakter danych w odnalezionych w analizie klinicznej badaniach RCT, w których raportowano odsetek dni wolnych od objawów i leczenia ratunkowego, nie raportowano natomiast rozkładu tych dni w czasie badania (nie jest możliwe wyodrębnienie tygodni z poszczególnymi stopniami kontroli astmy) przyjęto założenie, iż odpowiednie wartości użyteczności zostaną przyporządkowane do poszczególnych dni z danym stopniem kontroli astmy.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Stożek-Tutro A, Kaźmierska P, Kulik M. Analiza kliniczna. Relvar Eliпта w leczeniu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
2. Wytyczne GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_072007_1.pdf (12.8.2013).
3. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf.
4. Kowalski M, Jędrzejczak M, Cirić M. Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów - wyniki badania AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe). *Alergia Astma Immunologia*. 2004; 9(4):187–195.
5. Komorowski J. Epidemiologia astmy w Polsce w oparciu o wyniki badania ECAP., Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2012.
6. Doboszynska A, Swietlik E. Asthma management at primary care level: symptoms and treatment of 3305 patients with asthma diagnosed by a family physician. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2008; 59 Suppl 6:231–241.
7. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. II C. Astma. s 649-662*. 2013.
8. Wytyczne GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf (12.8.2013).
9. CHPL Relvar Eliпта (flutykazon + wilanterol). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf.
10. CHPL Seretide (flutikazon + salmeterol 125/25). http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_125.pdf.
11. CHPL Symbicort (budezonid + formoterol 160/4,5). http://leki.urpl.gov.pl/files/Symbicort_TBH_160.pdf.
12. CHPL Fostex (beklometazon + formoterol 100/6). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2010-11-04_fostex_chpl_20101027_final.doc.
13. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. | Ministerstwo Zdrowia. <http://new.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-lutego-2014-r>. (28.2.2014).
14. Lewandowska K, Kuziemska K, Górka L, i in. Jakość życia u chorych na astmę oskrzelową. *Polska Medycyna Paliatywna*. 2006; 5(2):71–75.
15. Chełmińska M, Werachowska L, Niedożytko M, i in. Jakość życia chorych na astmę dobrze i źle kontrolowaną. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2007; 75(1):70–75.
16. Relvar Eliпта EMA Summary of opinion (initial authorisation). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002673/WC500150090.pdf.
17. Wytyczne AOTM. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
18. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (24.8.2012).
19. Zarządzenie Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf.
20. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, i in. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013; 13(1):15.
21. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group*. 2007; 16(1):22–27.
22. WHOCC - ATC/DDD Index. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (27.2.2014).
23. Corren J, Korenblat PE, Miller CJ, i in. Twelve-week, randomized, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and tolerability of budesonide and formoterol in one metered-dose inhaler compared with

- budesonide alone and formoterol alone in adolescents and adults with asthma. *Clinical therapeutics*. 2007; 29(5):823–843.
24. Berger WE, Bleecker ER, O'Dowd L, i in. Efficacy and safety of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler: randomized controlled trial comparing once- and twice-daily dosing in patients with asthma. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2010; 31(1):49–59.
 25. Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, i in. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest*. 2013; 144(4):1222–1229.
 26. O'Byrne P, Bleecker ER, Bateman ED, i in. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *ERJ Express*. 2013;
 27. Raport GlaxoSmithKline do badania HZA106827: A randomised, double-blind, placebo-controlled (with rescue medication), parallel group multi-centre study of fluticasone furoate/GW642444 inhalation powder and fluticasone furoate inhalation powder alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/2/2c3c5f10-b18a-49a5-b82f-559a6569158b>.
 28. Aubier M, Pieters WR, Schlösser NJ, i in. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respiratory medicine*. 1999; 93(12):876–884.
 29. GINA_Pocket2013_May15.pdf. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket2013_May15.pdf (26.2.2014).
 30. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (26.2.2014).
 31. Tytuła A, Gąszcz K, Krakowska S. Analiza wpływu na budżet. Relvar Ellipta w leczeniu astmy oskrzelowej oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
 32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=773&ma=033091> (26.2.2014).
 33. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-listopad 2013). <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5905> (26.2.2014).
 34. Zarządzenie Nr 93/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5876> (26.2.2014).
 35. Informator o umowach NFZ.. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (26.2.2014).
 36. Jahnz-Różyk. [Costs of chronic obstructive pulmonar... [Pneumonol Alergol Pol. 2011] - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=koszty+przewlek%C5%82ej+obturacyjnej+choroby+p%C5%82uc+u+pacjent%C3%B3w+leczonych+w+ramach+specjalistycznej+opieki+ambulatoryjnej+w+polsce> (26.2.2014).
 37. Kokot. Badanie oceniające koszty zaostreń astmy oskrzelowej w Polsce. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDEQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.mediton.pl%2Flibrary%2Faa_i_volume-9_issue-2_article-412.pdf&ei=6s1NU6j5JKSa4wTKj4CgDg&usq=AFQjCNG0mWG29XuQZYArOeybRtBAMP86w&sig2=4SbmCmPRd8cw9hJfHs8P9Q&bvm=bv.61965928,d.bGE (26.2.2014).
 38. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2013. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm (24.2.2014).
 39. Doull I, Price D, Thomas M, i in. Cost-effectiveness of salmeterol xinafoate/fluticasone propionate combination inhaler in chronic asthma. *Current medical research and opinion*. 2007; 23(5):1147–1159.
 40. Marchetti M, Cavallo M, Annoni E, i in. Cost-utility of inhaled corticosteroids in patients with moderate-to-severe asthma. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2004; 4(5):549–564.
 41. Price MJ, Briggs AH. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies. *PharmacoEconomics*. 2002; 20(3):183–194.
 42. Briggs AH, Bousquet J, Wallace MV, i in. Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study. *Allergy*. 2006; 61(5):531–536.
 43. Gerzeli S, Rognoni C, Quaglini S, i in. Cost-effectiveness and cost-utility of beclomethasone/formoterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate to severe asthma. *Clinical drug investigation*. 2012; 32(4):253–265.

44. Bisgaard H, Price MJ, Maden C, i in. Cost-effectiveness of fluticasone propionate administered via metered-dose inhaler plus babyhaler spacer in the treatment of asthma in preschool-aged children. *Chest*. 2001; 120(6):1835–1842.
45. Brüggjenjürgen B, Ezzat N, Kardos P, i in. Economic evaluation of BDP/formoterol fixed vs two single inhalers in asthma treatment. *Allergy*. 2010; 65(9):1108–1115.
46. Borker R, Emmett A, Jhingran P, i in. Determining economic feasibility of fluticasone propionate-salmeterol vs montelukast in the treatment of persistent asthma using a net benefit approach and cost-effectiveness acceptability curves. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2005; 95(2):181–189.
47. Bukstein DA, Henk HJ, Luskin AT. A comparison of asthma-related expenditures for patients started on montelukast versus fluticasone propionate as monotherapy. *Clinical therapeutics*. 2001; 23(9):1589–1600.
48. O'Connor RD, O'Donnell JC, Pinto LA, i in. Two-year retrospective economic evaluation of three dual-controller therapies used in the treatment of asthma. *Chest*. 2002; 121(4):1028–1035.
49. O'Connor RD, Nelson H, Borker R, i in. Cost effectiveness of fluticasone propionate plus salmeterol versus fluticasone propionate plus montelukast in the treatment of persistent asthma. *PharmacoEconomics*. 2004; 22(12):815–825.
50. Ericsson K, Bantje TA, Huber RM, i in. Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol compared with fluticasone in moderate-persistent asthma. *Respiratory medicine*. 2006; 100(4):586–594.
51. Goossens LMA, Riemersma RA, Postma DS, i in. An economic evaluation of budesonide/formoterol for maintenance and reliever treatment in asthma in general practice. *Advances in therapy*. 2009; 26(9):872–885.
52. Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, i in. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *PharmacoEconomics*. 2006; 24(7):695–708.
53. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, i in. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *International journal of clinical practice*. 2007; 61(5):725–736.
54. Lundbäck B, Jenkins C, Price MJ, i in. Cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250 microg twice daily and budesonide 800 microg twice daily in the treatment of adults and adolescents with asthma. International Study Group. *Respiratory medicine*. 2000; 94(7):724–732.
55. Lundborg M, Wille S, Bjermer L, i in. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Current medical research and opinion*. 2006; 22(5):809–821.
56. Miller E, FitzGerald JM. Budesonide/formoterol as maintenance and reliever treatment compared to fixed dose combination strategies - a Canadian economic evaluation. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2008; 15(2):e165–176.
57. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, i in. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *The Journal of pediatrics*. 2005; 147(2):213–220.
58. Pathak DS, Davis EA, Stanford RH. Economic impact of asthma therapy with fluticasone propionate, montelukast, or zafirlukast in a managed care population. *Pharmacotherapy*. 2002; 22(2):166–174.
59. Seth HD, Sultan S, Gotfried MH. Role of indacaterol, a once-daily bronchodilator, in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of thoracic disease*. 2013; 5(6):806–814.
60. Stempel DA, Stanford RH, Thwaites R, i in. Cost-efficacy comparison of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma. *Clinical therapeutics*. 2000; 22(12):1562–1574.
61. Tamminen K, Laine J, Soini E, i in. Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus fixed combination treatments for asthma in Finland*. *Current medical research and opinion*. 2008; 24(12):3453–3461.
62. Volmer T, Kielhorn A, Weber HH, i in. Cost effectiveness of fluticasone propionate and flunisolide in the treatment of corticosteroid-naive patients with moderate asthma. *PharmacoEconomics*. 1999; 16(5 Pt 2):525–531.
63. Wang L, Hollenbeak CS, Mauger DT, i in. Cost-effectiveness analysis of fluticasone versus montelukast in children with mild-to-moderate persistent asthma in the Pediatric Asthma Controller Trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011; 127(1):161–166, 166.e1.
64. Wickstrøm J, Dam N, Malmberg I, i in. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy in Denmark--cost-effectiveness analysis based on five randomised controlled trials. *The clinical respiratory journal*. 2009; 3(3):169–180.
65. Wilson ECF, Sims EJ, Musgrave SD, i in. Cost effectiveness of leukotriene receptor antagonists versus inhaled corticosteroids for initial asthma controller therapy: a pragmatic trial. *PharmacoEconomics*. 2010; 28(7):585–595.

66. Wilson ECF, Price D, Musgrave SD, i in. Cost effectiveness of leukotriene receptor antagonists versus long-acting beta-2 agonists as add-on therapy to inhaled corticosteroids for asthma: a pragmatic trial. *PharmacoEconomics*. 2010; 28(7):597–608.
67. Aburuz S, Gamble J, Heaney LG. Assessment of impairment in health-related quality of life in patients with difficult asthma: psychometric performance of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2007; 12(2):227–233.
68. Adams R, Wakefield M, Wilson D, i in. Quality of life in asthma: a comparison of community and hospital asthma patients. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2001; 38(3):205–214.
69. Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, i in. Psychological factors and asthma quality of life: a population based study. *Thorax*. 2004; 59(11):930–935.
70. Adams RJ, Wilson D, Smith BJ, i in. Impact of coping and socioeconomic factors on quality of life in adults with asthma. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2004; 9(1):87–95.
71. Annett RD. Assessment of health status and quality of life outcomes for children with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001; 107(5 Suppl):S473–481.
72. Baiardini I, Braido F, Brandi S, i in. The impact of GINA suggested drugs for the treatment of asthma on Health-Related Quality of Life: a GA(2)LEN review. *Allergy*. 2008; 63(8):1015–1030.
73. Becker A. Clinical evidence with montelukast in the management of chronic childhood asthma. *Drugs*. 2000; 59 Suppl 1:29–34; discussion 43–45.
74. Bender B, Wamboldt FS, O'Connor SL, i in. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight, and Doser CT. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2000; 85(5):416–421.
75. Blaiss MS. Measuring outcomes in pediatric asthma. *Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies*. 2001; 22(2):63–65.
76. Bonala SB, Pina D, Silverman BA, i in. Asthma severity, psychiatric morbidity, and quality of life: correlation with inhaled corticosteroid dose. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2003; 40(6):691–699.
77. Buhl R. Omalizumab (Xolair) improves quality of life in adult patients with allergic asthma: a review. *Respiratory medicine*. 2003; 97(2):123–129.
78. Connolly MA, Johnson JA. Measuring quality of life in paediatric patients. *PharmacoEconomics*. 1999; 16(6):605–625.
79. Chapman KR. Impact of «mild» asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature. *Respiratory medicine*. 2005; 99(11):1350–1362.
80. Chen H, Gould MK, Blanc PD, i in. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007; 120(2):396–402.
81. Chhabra SK. Measuring health-related quality of life in asthma. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*. 2003; 45(1):9–11.
82. Cieślak A. Analiza jakości życia chorych na astmę oskrzelową. UJ.
83. Clarke S-A, Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health and quality of life outcomes*. 2004; 2:66.
84. Coffman JM, Cabana MD, Yelin EH. Do school-based asthma education programs improve self-management and health outcomes? *Pediatrics*. 2009; 124(2):729–742.
85. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, i in. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 12:CD002316.
86. Eisner MD, Ackerson LM, Chi F, i in. Health-related quality of life and future health care utilization for asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002; 89(1):46–55.
87. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, i in. Association of asthma-related symptoms with snoring and apnea and effect on health-related quality of life. *Chest*. 2005; 128(5):3358–3363.
88. Ekici A, Ekici M, Kara T, i in. Negative mood and quality of life in patients with asthma. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2006; 15(1):49–56.
89. Erickson SR, Christian RD Jr, Kirking DM, i in. Relationship between patient and disease characteristics, and health-related quality of life in adults with asthma. *Respiratory medicine*. 2002; 96(6):450–460.
90. Everhart RS, Fiese BH. Asthma severity and child quality of life in pediatric asthma: a systematic review. *Patient education and counseling*. 2009; 75(2):162–168.
91. Gentles SJ, Lokker C, McKibbin KA. Health information technology to facilitate communication involving health care providers, caregivers, and pediatric patients: a scoping review. *Journal of medical Internet research*. 2010; 12(2):e22.

92. Graham DM, Blaiss MS. Quality-of-life outcomes measures of asthma and allergic rhinitis. *Pediatric annals*. 2000; 29(7):438–443.
93. Hesselink AE, Penninx BWJH, Schlösser MAG, i in. The role of coping resources and coping style in quality of life of patients with asthma or COPD. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2004; 13(2):509–518.
94. Honkoop PJ, Loymans RJB, Termeer EH, i in. Asthma control cost-utility randomized trial evaluation (ACCURATE): the goals of asthma treatment. *BMC pulmonary medicine*. 2011; 11:53.
95. Jarvis B, Markham A. Montelukast: a review of its therapeutic potential in persistent asthma. *Drugs*. 2000; 59(4):891–928.
96. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *The European respiratory journal*. 2002; 19(3):398–404.
97. Juniper EF. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. *Allergy*. 1997; 52(10):971–977.
98. Juniper EF. How important is quality of life in pediatric asthma? *Pediatric pulmonology. Supplement*. 1997; 15:17–21.
99. Juniper EF. Health-related quality of life in asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 1999; 5(2):105–110.
100. Juniper EF, Norman GR, Cox FM, i in. Comparison of the standard gamble, rating scale, AQLQ and SF-36 for measuring quality of life in asthma. *The European respiratory journal*. 2001; 18(1):38–44.
101. Kalpaklioğlu AF, Baççioğlu A. Evaluation of quality of life: impact of allergic rhinitis on asthma. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2008; 18(3):168–173.
102. Kieczka M. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA ASTMĘ I PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBEJ PŁUC MIESZKAJĄCYCH W WOJEWÓDZTWIE MAZOWIECKIM I LUBELSKIM. *Pielęgniarstwo XXI wieku*.
103. Kuźniar T, Patkowski J. [St. George's Hospital questionnaire (St. George's Respiratory Questionnaire) as an instrument for quality of life assessment in respiratory tract diseases]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2000; 104(1):401–412.
104. Larsson U, Taft C, Karlsson J, i in. Gender and age differences in the relative burden of rhinitis and asthma on health-related quality of life—a Swedish population study. *Respiratory medicine*. 2007; 101(6):1291–1298.
105. Leander M, Cronqvist A, Janson C, i in. Health-related quality of life predicts onset of asthma in a longitudinal population study. *Respiratory medicine*. 2009; 103(2):194–200.
106. Lemmens KMM, Nieboer AP, Huijsman R. A systematic review of integrated use of disease-management interventions in asthma and COPD. *Respiratory medicine*. 2009; 103(5):670–691.
107. Mancuso CA, Peterson MG, Charlson ME. Effects of depressive symptoms on health-related quality of life in asthma patients. *Journal of general internal medicine*. 2000; 15(5):301–310.
108. Magid DJ, Houry D, Ellis J, i in. Health-related quality of life predicts emergency department utilization for patients with asthma. *Annals of emergency medicine*. 2004; 43(5):551–557.
109. Markham A, Adkins JC. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination. A pharmacoeconomic review of its use in the management of asthma. *PharmacoEconomics*. 2000; 18(6):591–608.
110. Markham A, Jarvis B. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination: a review of its use in persistent asthma. *Drugs*. 2000; 60(5):1207–1233.
111. Matheson M, Raven J, Woods RK, i in. Wheeze not current asthma affects quality of life in young adults with asthma. *Thorax*. 2002; 57(2):165–167.
112. McKeage K, Keam SJ. Salmeterol/fluticasone propionate: a review of its use in asthma. *Drugs*. 2009; 69(13):1799–1828.
113. Muijsers RBR, Noble S. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age. *Paediatric drugs*. 2002; 4(2):123–139.
114. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, i in. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009; (3):CD007949.
115. Niebauer K, Dewilde S, Fox-Rushby J, i in. Impact of omalizumab on quality-of-life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2006; 96(2):316–326.
116. Nishimura K, Hajiro T, Oga T, i in. Health-related quality of life in stable asthma: what are remaining quality of life problems in patients with well-controlled asthma? *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2004; 41(1):57–65.
117. Nishimura K, Oga T, Ikeda A, i in. Comparison of health-related quality of life measurements using a single value in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2008; 45(7):615–620.
118. Osman L, Silverman M. Measuring quality of life for young children with asthma and their families. *The European respiratory journal. Supplement*. 1996; 21:35s–41s.

119. Osman LM, Calder C, Robertson R, i in. Symptoms, quality of life, and health service contact among young adults with mild asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000; 161(2 Pt 1):498–503.
120. Puhan MA, Gaspoz J-M, Bridevaux P-O, i in. Comparing a disease-specific and a generic health-related quality of life instrument in subjects with asthma from the general population. *Health and quality of life outcomes*. 2008; 6:15.
121. Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatric respiratory reviews*. 2008; 9(3):220–232.
122. Rutherford C, Mills R, Gibson PG, i in. Improvement in health-related quality of life with fluticasone propionate compared with budesonide or beclomethasone dipropionate in adults with severe asthma. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2003; 8(3):371–375.
123. Rutishauser C, Sawyer SM, Bowes G. Quality-of-life assessment in children and adolescents with asthma. *The European respiratory journal*. 1998; 12(2):486–494.
124. Schatz M, Mosen D, Apter AJ, i in. Relationships among quality of life, severity, and control measures in asthma: an evaluation using factor analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005; 115(5):1049–1055.
125. Sinha IP, Williamson PR, Smyth RL. Outcomes in clinical trials of inhaled corticosteroids for children with asthma are narrowly focussed on short term disease activity. *PLoS one*. 2009; 4(7):e6276.
126. Siroux V, Boudier A, Anto JM, i in. Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: results of the ECRHS II study. *Allergy*. 2008; 63(5):547–554.
127. Sullivan SD, Meltzer EO. Exploring new frontiers in asthma management for optimal therapeutic and economic outcomes. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2003; 9(5 Suppl):2.
128. Sundberg R, Palmqvist M, Tunsäter A, i in. Health-related quality of life in young adults with asthma. *Respiratory medicine*. 2009; 103(10):1580–1585.
129. Voll-Aanerud M, Eagan TML, Wentzel-Larsen T, i in. Asthma and health-related quality of life - effect of adjusting for potential confounders. *The clinical respiratory journal*. 2008; 2(2):106–115.
130. Voll-Aanerud M, Eagan TML, Plana E, i in. Respiratory symptoms in adults are related to impaired quality of life, regardless of asthma and COPD: results from the European community respiratory health survey. *Health and quality of life outcomes*. 2010; 8:107.
131. Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, i in. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007; (1):CD001385.
132. Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, i in. Determinants of different dimensions of disease severity in asthma and COPD: pulmonary function and health-related quality of life. *Chest*. 2001; 119(4):1034–1042.
133. Wijnhoven HAH, Kriegsman DMW, Hesselink AE, i in. The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients. *Respiratory medicine*. 2003; 97(5):468–475.
134. Wildman MJ, Sanderson CFB, Groves J, i in. Survival and quality of life for patients with COPD or asthma admitted to intensive care in a UK multicentre cohort: the COPD and Asthma Outcome Study (CAOS). *Thorax*. 2009; 64(2):128–132.
135. Williams SA, Wagner S, Kannan H, i in. The association between asthma control and health care utilization, work productivity loss and health-related quality of life. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2009; 51(7):780–785.
136. Wilson SR, Rand CS, Cabana MD, i in. Asthma outcomes: quality of life. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012; 129(3 Suppl):S88–123.
137. Wyrwich KW, Nelson HS, Tierney WM, i in. Clinically important differences in health-related quality of life for patients with asthma: an expert consensus panel report. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2003; 91(2):148–153.
138. Yen IH, Yelin EH, Katz P, i in. Perceived neighborhood problems and quality of life, physical functioning, and depressive symptoms among adults with asthma. *American journal of public health*. 2006; 96(5):873–879.
139. Zillich AJ, Blumenschein K, Johannesson M, i in. Assessment of the relationship between measures of disease severity, quality of life, and willingness to pay in asthma. *PharmacoEconomics*. 2002; 20(4):257–265.
140. Flood EM, De Cock E, Mörk A-C, i in. Evaluating preference weights for the Asthma Symptom Utility Index (ASUI) across countries. *Health and quality of life outcomes*. 2006; 4:51.
141. Chiou C-F, Weaver MR, Bell MA, i in. Development of the multi-attribute Pediatric Asthma Health Outcome Measure (PAHOM). *International journal for quality in health care: journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua*. 2005; 17(1):23–30.
142. Dewilde S, Turk F, Tambour M, i in. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Current medical research and opinion*. 2006; 22(9):1765–1776.

143. Garratt AM, Hutchinson A, Russell I. Patient-assessed measures of health outcome in asthma: a comparison of four approaches. *Respiratory medicine*. 2000; 94(6):597–606.
144. Jans MP, Schellevis FG, van Eijk JT. The Nottingham Health Profile: score distribution, internal consistency and validity in asthma and COPD patients. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 1999; 8(6):501–507.
145. Kauppinen R, Sintonen H, Tukiainen H. One-year economic evaluation of intensive vs conventional patient education and supervision for self-management of new asthmatic patients. *Respiratory medicine*. 1998; 92(2):300–307.
146. Kauppinen R, Viikka V, Sintonen H, i in. Long-term economic evaluation of intensive patient education during the first treatment year in newly diagnosed adult asthma. *Respiratory medicine*. 2001; 95(1):56–63.
147. Lee TA, Hollingworth W, Sullivan SD. Comparison of directly elicited preferences to preferences derived from the SF-36 in adults with asthma. *Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2003; 23(4):323–334.
148. Lubetkin EI, Jia H, Franks P, i in. Relationship among sociodemographic factors, clinical conditions, and health-related quality of life: examining the EQ-5D in the U.S. general population. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2005; 14(10):2187–2196.
149. Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, i in. Integrating patient preferences into health outcomes assessment: the multiattribute Asthma Symptom Utility Index. *Chest*. 1998; 114(4):998–1007.
150. Ritva K, Pekka R, Harri S. Agreement between a generic and disease-specific quality-of-life instrument: the 15D and the SGRQ in asthmatic patients. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2000; 9(9):997–1003.
151. Yang Y, Brazier J, Tsuchiya A, i in. Estimating a preference-based single index from the Overactive Bladder Questionnaire. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009; 12(1):159–166.
152. Van der Molen T, Postma DS, Schreurs AJ, i in. Discriminative aspects of two generic and two asthma-specific instruments: relation with symptoms, bronchodilator use and lung function in patients with mild asthma. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 1997; 6(4):353–361.

11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Rodzaje i stopnie klasyfikacji astmy oskrzelowej.....	13
Tabela 2.	Klasyfikacja astmy uwzględniająca stopień kontroli – GINA [1].....	14
Tabela 3.	Wskaźniki rozpowszechnienia astmy w Polsce.....	14
Tabela 4.	Leki stosowane w astmie oskrzelowej z podziałem na leki kontrolujące chorobę oraz leki doraźne [2, 7].....	15
Tabela 5.	Równoważność dawek ICS na podstawie badań empirycznych z podziałem na dawkę niską, średnią oraz wysoką [2].....	16
Tabela 6.	Równoważność dawek na podstawie obwieszczenia MZ oraz ChPL poszczególnych produktów leczniczych [9–13].....	16
Tabela 7.	Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatora dla Relvar Ellipta w leczeniu astmy oskrzelowej.....	18
Tabela 8.	Dawkowanie preparatów złożonych – flutykazonu propionian / salmeterol [1].....	19
Tabela 9.	Dawkowanie preparatów złożonych – budesonid / formoterol [1].....	21
Tabela 10.	Przegląd parametrów z badań RCT wykorzystanych w analizie kosztów-użyteczności.....	27
Tabela 11.	Dane dotyczące odsetka pacjentów z zaostrzeniami raportowane w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej.....	30
Tabela 12.	Dane dotyczące odsetka pacjentów z zaostrzeniami wymagających hospitalizacji raportowane w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej.....	31
Tabela 13.	Odsetek dni wolnych od symptomów astmy – dane raportowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	32
Tabela 14.	Odsetek dni wolnych od leczenia ratunkowego – dane raportowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	33
Tabela 15.	Użyteczności stanów zdrowia opisane w publikacjach Doz 2013, Lloyd 2007 [20, 21].....	35
Tabela 16.	Użyteczności przyjęte w analizie.....	36
Tabela 17.	Koszt preparatu Relvar® Ellipta®.....	36
Tabela 18.	Relvar® Ellipta® (dawka 100/25µg) – koszt preparatu.....	37
Tabela 19.	Preparaty uwzględnione w analizie podstawowej.....	38
Tabela 20.	Średnia cena za dawkę substancji czynnej ważona wielkością sprzedaży (za okres 01-12.2013r.).....	38
Tabela 21.	Średni roczny koszt wizyt specjalistycznych przypadających na pacjenta z astmą oskrzelową.....	40
Tabela 22.	Preparaty uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia ratunkowego.....	40
Tabela 23.	Średnia cena za dawkę substancji czynnej podawanej w ramach leczenia ratunkowego ważona wielkością sprzedaży (za okres 01-12.2013r.).....	41
Tabela 24.	Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej (dane z publikacji Kokot 2004 [37]).....	42
Tabela 25.	Wykorzystane w analizie koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej.....	42
Tabela 26.	Walidacja wewnętrzna modelu FF/VI 92/22 vs. BUD/FORM 320/18.....	44
Tabela 27.	Walidacja wewnętrzna modelu FF/VI 184/22 vs. FP/SAL 1000/100.....	45
Tabela 28.	Analizy ekonomiczne nie uwzględnione w procesie walidacji konwergencji wraz z powodem ich wykluczenia.....	48
Tabela 29.	Porównanie uzyskanych wyników w obrębie analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy.....	49
Tabela 30.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED].....	50
Tabela 31.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED].....	51

Tabela 32.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	51
Tabela 33.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	52
Tabela 34.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	52
Tabela 35.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	53
Tabela 36.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	53
Tabela 37.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego – [REDACTED]	54
Tabela 38.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	54
Tabela 39.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	55
Tabela 40.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	56
Tabela 41.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	56
Tabela 42.	Scenariusze analizy wrażliwości	57
Tabela 43.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	60
Tabela 44.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	60
Tabela 45.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	61
Tabela 46.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	62
Tabela 47.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy ekonomicznej	82
Tabela 48.	Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych dotyczących analiz ekonomicznych dotyczących leczenia astmy w bazie Medline	85
Tabela 49.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy	87
Tabela 50.	Liczba odnalezionych publikacji z innych źródeł	87
Tabela 51.	Odnalezione publikacje dotyczące analiz ekonomicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z astmą spełniających kryteria włączenia	88
Tabela 52.	Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów	89
Tabela 53.	Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień – użyteczności	92
Tabela 54.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z astmą w bazie Medline	92
Tabela 55.	Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów	94
Tabela 56.	Publikacje włączone	97
Tabela 57.	Wyniki oceny klinicznej porównania FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18) – CUA	100
Tabela 58.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	100
Tabela 59.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	101
Tabela 60.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego – [REDACTED]	102
Tabela 61.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	102
Tabela 62.	Wyniki oceny klinicznej porównania FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100) – CUA	103
Tabela 63.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	103
Tabela 64.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	104
Tabela 65.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	104
Tabela 66.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	105

Tabela 67. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	106
Tabela 68. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	106
Tabela 69. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	107
Tabela 70. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	107
Tabela 71. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	107
Tabela 72. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta [REDACTED]	108
Tabela 73. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	109
Tabela 74. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	110

Spis rysunków

Schemat 1. Schemat szacowania kosztów i QALY w modelu	27
Schemat 2. Schemat selekcji badań dotyczących modeli ekonomicznych w populacji docelowej analizy	88
Schemat 3. Schemat selekcji badań	94

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 47.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy ekonomicznej

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Tak/ Rozdział 3
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
analizę podstawową	Rozdział 5.1, 5.2, 5.3
analizę wrażliwości	Rozdział 5.4
przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział 13.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdział 5, 13.2
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Nie dotyczy
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 3
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 2.8, 2.9, 3
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Tak
§ 5.3	
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 (...)	Rozdział 5
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 5
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Tabela 30, Tabela 32, Tabela 34, Tabela 36, Tabela 38, Tabela 40

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Tabela 31, Tabela 33, Tabela 35, Tabela 37, Tabela 39, Tabela 41
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	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	Rozdział 13.2
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdział 13.2
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdział 13.2
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Nie dotyczy
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdział 13.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Rozdział 5.4
uzasadnienie zakresów zmienności		Rozdział 5.4
oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdział 5.4
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
2. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		TAK
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		TAK
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdział 2.4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 13.1.2 Rozdział 13.1.1
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
3. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 10
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Nie dotyczy

13. ANEKS

13.1. Strategie wyszukiwania

13.1.1. Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych

Aby zidentyfikować publikacje dotyczące przeprowadzonych analiz ekonomicznych zastosowania analizowanych interwencji w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego publikacji wtórnych w bazach MEDLINE oraz zasobach Internetu. Strategia przeszukania oraz kryteria włączenia i wykluczenia przedstawione są w tabelach poniżej (Tabela 48, Tabela 49).

Tabela 48.
Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych dotyczących analiz ekonomicznych dotyczących leczenia astmy w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników 20.11.2013
#1	asthma	138465
#2	„fluticasone furoate”	112
#3	fluticasone	3193
#4	GC	60858
#5	„inhaled glucocorticoids GC”	59
#6	„inhaled GC”	20
#7	„vilanterol trifenate”	6
#8	vilanterol	37
#9	USAN	149
#10	long-acting beta-2 agonist drug	723
#11	LABA	719
#12	beta-2-adrenergic	3304
#13	β2-adrenergic agonists	766
#14	β2-adrenergic receptor agonists	588
#15	glucocorticoid	182205
#16	IGC	809

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników 20.11.2013
#17	economics	583325
#18	economical	14793
#19	economic*	479672
#20	„cost utility”	2297
#21	cost-utility	2297
#22	cost-effectiveness	81539
#23	„cost effectiveness”	33033
#24	„cost minimization”	628
#25	cost-minimization	628
#26	„cost minimisation”	197
#27	cost-minimisation	197
#28	„cost consequences”	205
#29	cost-consequences	205
#30	„cost benefit”	60569
#31	cost-benefit	73808
#32	economic	657592
#33	((((((((((((((“fluticasone furoate”) OR fluticasone) OR GC) OR “inhaled glucocorticoids GC”) OR “inhaled GC”) OR “vilanterol trifenate”) OR vilanterol) OR USAN) OR long-acting beta-2 agonist drug) OR LABA) OR beta-2-adrenergic) OR β2-adrenergic agonists) OR β2-adrenergic receptor agonists) OR glucocorticoid) OR IGC	247628
#34	((((((((((((((economics) OR economical) OR economic*) OR “cost utility”) OR cost-utility) OR cost-effectiveness) OR “cost effectiveness”) OR “cost minimization”) OR cost-minimization) OR “cost 86żyteczności”) OR cost-minimisation) OR “cost consequences”) OR cost-consequences) OR “cost benefit”) OR cost-benefit) OR economic	701308
#35	((asthma) AND (((((((((((((((“fluticasone furoate”) OR fluticasone) OR GC) OR “inhaled glucocorticoids GC”) OR “inhaled GC”) OR “vilanterol trifenate”) OR vilanterol) OR USAN) OR long-acting beta-2 agonist drug) OR LABA) OR beta-2-adrenergic) OR β2-adrenergic agonists) OR β2-adrenergic receptor agonists) OR glucocorticoid) OR IGC)) AND (((((((((((((((economics) OR economical) OR economic*) OR “cost utility”) OR cost-utility) OR cost-effectiveness) OR “cost effectiveness”) OR “cost minimization”) OR cost-minimization) OR “cost 86żyteczności”) OR cost-minimisation) OR “cost consequences”) OR cost-consequences) OR “cost benefit”) OR cost-benefit) OR economic)	308

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników 20.11.2013
#36	((asthma) AND (((((((((((("fluticasone furoate") OR fluticasone) OR GC) OR "inhaled glucocorticoids GC") OR "inhaled GC") OR "vilanterol trifenate") OR vilanterol) OR USAN) OR long-acting beta-2 agonist drug) OR LABA) OR beta-2-adrenergic) OR β2-adrenergic agonists) OR β2-adrenergic receptor agonists) OR glucocorticoid) OR IGC)) AND (((((((((((((economics) OR economical) OR economic*) OR "cost utility") OR cost-utility) OR cost-effectiveness) OR "cost effectiveness") OR "cost minimization") OR cost-minimization) OR "cost 87żyteczności") OR cost-minimisation) OR "cost consequences") OR cost-consequences) OR "cost benefit") OR cost-benefit) OR economic) Filters: Humans	297
#39	((asthma) AND (((((((((((("fluticasone furoate") OR fluticasone) OR GC) OR "inhaled glucocorticoids GC") OR "inhaled GC") OR "vilanterol trifenate") OR vilanterol) OR USAN) OR long-acting beta-2 agonist drug) OR LABA) OR beta-2-adrenergic) OR β2-adrenergic agonists) OR β2-adrenergic receptor agonists) OR glucocorticoid) OR IGC)) AND (((((((((((((economics) OR economical) OR economic*) OR "cost utility") OR cost-utility) OR cost-effectiveness) OR "cost effectiveness") OR "cost minimization") OR cost-minimization) OR "cost 87żyteczności") OR cost-minimisation) OR "cost consequences") OR cost-consequences) OR "cost benefit") OR cost-benefit) OR economic)	72*

*Filters: Humans; Field: Title/Abstract

Tabela 49.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja pacjentów z astmą, • Interwencja oceniana: fluticasone furoate, fluticasone propionate, vilanterol trifenate <ul style="list-style-type: none"> • Modele ekonomiczne, • Dostęp do pełnych publikacji 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena historii naturalnej choroby lub inne, nie związane z zastosowaniem leków, punkty końcowe • Nie uwzględnienie w ocenie ekonomicznej interwencji: fluticasone furoate lub fluticasone propionate, • Badania obserwacyjne, rejestry, abstrakty

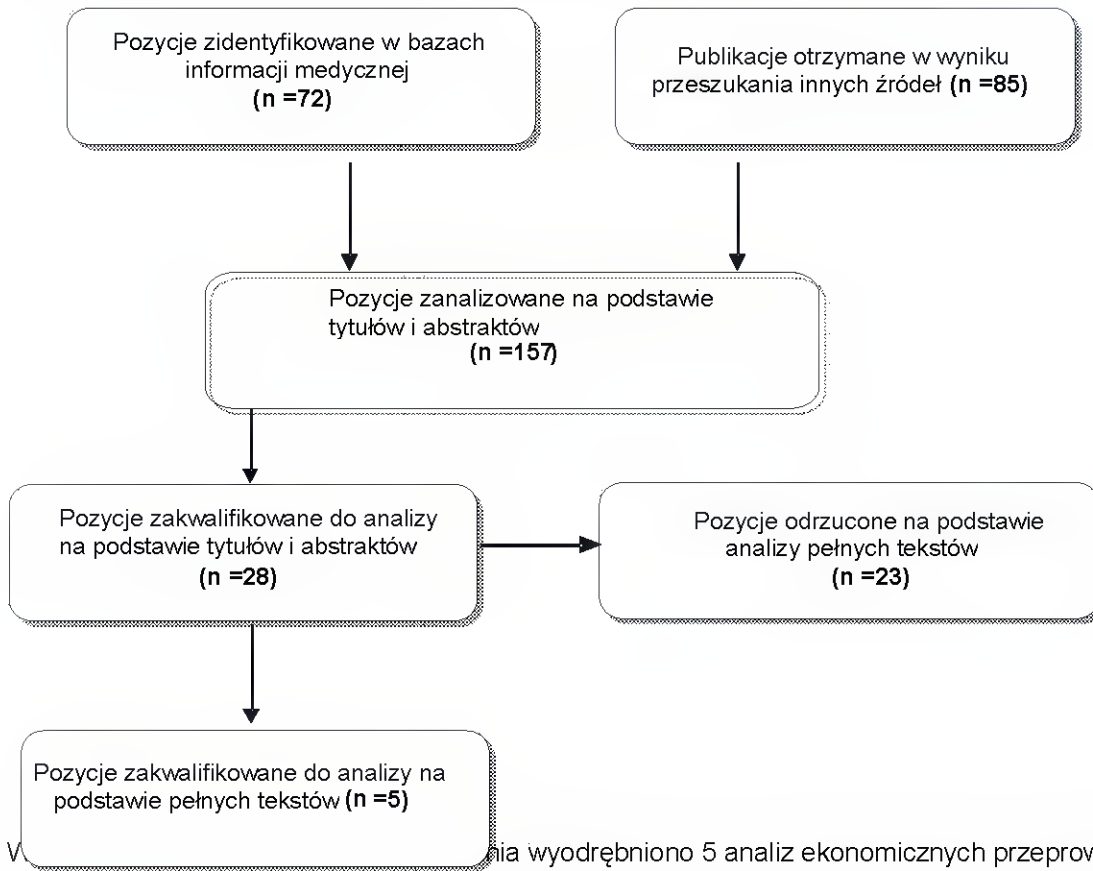
Tabela 50.

Liczba odnalezionych publikacji z innych źródeł

Baza	Słowo kluczowe	Liczba doniesień odnalezionych	Liczba doniesień spełniających kryteria wyszukiwania
CEAr	asthma	12	1
CRD (DARE, NHS, HTA)	((asthma) AND (((((((((((("fluticasone furoate") OR fluticasone) OR GC) OR "inhaled glucocorticoids GC") OR "inhaled GC") OR "vilanterol trifenate") OR vilanterol) OR USAN) OR long-acting beta-2 agonist drug) OR LABA) OR beta-2-adrenergic) OR β2-adrenergic agonists) OR β2-adrenergic receptor agonists) OR glucocorticoid) OR IGC)) AND (((((((((((((economics) OR economical) OR economic*) OR "cost utility") OR cost-utility) OR cost-effectiveness) OR "cost effectiveness") OR "cost minimization") OR cost-minimization) OR "cost 87żyteczności") OR cost-minimisation) OR "cost consequences") OR cost-consequences) OR "cost benefit") OR cost-benefit) OR economic)	59	4
ISPOR	Asthma	14	2*

*jedynie w formie abstraktów

Schemat 2.
Schemat selekcji badań dotyczących modeli ekonomicznych w populacji docelowej analizy



W tym celu wyodrębniono 5 analiz ekonomicznych przeprowadzonych dla populacji pacjentów z astmą spełniające kryteria włączenia (Tabela 49). Poniżej w tabeli (Tabela 51) skompilowano podstawowe dane oraz wybrane wyniki odnalezionych publikacji analiz ekonomicznych.

Tabela 51.
Odnalezione publikacje dotyczące analiz ekonomicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z astmą spełniających kryteria włączenia

Autor	Tytuł	Interwencje	Stany	Dane	
Doull 2007 [39]	Cost-effectiveness of salmeterol xinafoate/fluticasone propionate combination inhaler in chronic asthma	salmeterol xinafoate/fluticasone propionate	Successfully controlled	Sub-optimal control Treatment failure Primary care managed exacerbation Hospital managed exacerbation	prawdopodobieństwa przejść do stanów zostały zebrane na podstawie kart poszczególnych pacjentów – badanie zostało podzielone na tygodniowe „segmenty”
Briggs 2006 [42]	Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study	combination of salmeterol/fluticasone propionate (SFC) compared with fluticasone propionate alone (FP)	Totally controlled (TC)	well controlled (WC) not well controlled (NWC) but without exacerbation not well controlled and Exacerbation (X)	dane szczegółowe z badania GOAL

Autor	Tytuł	Interwencje	Stany	Dane	
			n		
Gerzeli 2012 [43]	Cost-Effectiveness and Cost-Utility of Beclomethasone/Formoterol versus Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with Moderate to Severe Asthma	Beclomethason e/Formoterol versus Fluticasone Propionate/Salmeterol	analiza minimalizacji kosztów i analiza ekonomiczna – stany nie wyszczególnione, oparte na wynikach badania	FOSTER	
Marchetti 2004 [40]	Cost –utility of inhaled corticosteroids in patients with moderate-to-severe asthma	beclomethason e, beclomethason e-extrafine, fluticasone, budesonide	Successfully controlled	Inpatient - managed exacerbation Death	ICAT SE trial (dane zdefiniowane w założonych stanach w modelu)
Price 2002 [41]	Development of an Economic Model to Assess the Cost Effectiveness of Asthma Management Strategies	salmeterol/fluticasone propionate combination (SFC) 50/100µg or fluticasone propionate (FP) 100µg	siedem stanów opartych o jakość życia – wyznaczone na podstawie badań dla poszczególnych symptomach	szczegółowe wyniki badań dla symptomów astmy oraz jakości życia na początku i na końcu badania	

Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów przedstawiono poniżej w tabeli wraz z opisem powodów ich odrzucenia (Tabela 52).

Tabela 52.
Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów

Autor	Tytuł	Powód odrzucenia
Bisgaard 2001 [44]	Cost-Effectiveness of Fluticasone Propionate Administered Via Metered-Dose Inhaler Plus Babyhaler Spacer in the Treatment of Asthma in Preschool-Aged Children	badanie obserwacyjne/rejestr
Bruggenjurgen 2010 [45]	Economic evaluation of BDP/formoterol fixed vs two single inhalers in asthma treatment	Porównanie dwóch form podania terapii skojarzonej BUD/FORM
Borker 2005 [46]	Determining economic feasibility of fluticasone propionate-salmeterol vs montelukast in the treatment of persistent asthma using a net benefit approach and cost-effectiveness acceptability curves	badanie obserwacyjne/rejestr

Autor	Tytuł	Powód odrzucenia
Brukstein 2001 [47]	A Comparison of Asthma-Related Expenditures for Patients Started on Montelukast Versus Fluticasone Propionate as Monotherapy	badanie obserwacyjne/rejestr
O'Connor 2002 [48]	Two-Year Retrospective Economic Evaluation of Three Dual-Controller Therapies Used in the Treatment of Asthma	badanie obserwacyjne/rejestr
O'Connor 2004 [49]	Cost Effectiveness of Fluticasone Propionate Plus Salmeterol Versus Fluticasone Propionate Plus Montelukast in the Treatment of Persistent Asthma	badanie obserwacyjne/rejestr
Ericsson 2006 [50]	Cost-effectiveness analysis of budesonide/ formoterol compared with fluticasone in moderate-persistent asthma	badanie obserwacyjne/rejestr
Goossens 2009 [51]	An Economic Evaluation of Budesonide/Formoterol for Maintenance and Reliever Treatment in Asthma in General Practice	badanie obserwacyjne/rejestr
Johansson 2006 [52]	Cost Effectiveness of Budesonide/ Formoterol for Maintenance and Reliever Therapy versus Salmeterol/ Fluticasone plus Salbutamol in the Treatment of Asthma	badanie obserwacyjne/rejestr
Kuna 2007 [53]	Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbation	badanie obserwacyjne/rejestr
Lundback 2000 [54]	Cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250 mg twice daily and budesonide 800 mg twice daily in the treatment of adults and adolescents with asthma	badanie obserwacyjne/rejestr
Lundborg 2006 [55]	Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma:an efficacy and cost-effectiveness study	badanie obserwacyjne/rejestr
Miller 2008 [56]	BUDESONIDE / FORMOTEROL AS MAINTENANCE AND RELIEVER TREATMENT COMPARED TO FIXED DOSE COMBINATION STRATEGIES – A CANADIAN ECONOMIC EVALUATION	badanie obserwacyjne/rejestr
Ostrom 2005 [57]	COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF LOW-DOSE FLUTICASONE PROPIONATE AND MONTELUKAST IN CHILDREN WITH PERSISTENT ASTHMA	badanie obserwacyjne/rejestr
Pathak 2002 [58]	Economic Impact of Asthma Therapy with Fluticasone Propionate, Montelukast, or Zafirlukast in a Managed Care Population	badanie obserwacyjne/rejestr
Seth 2002 [59]	Cost-Effectiveness Comparison of Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Montelukast in the Treatment of Adults with Persistent Asthma	badanie obserwacyjne/rejestr

Autor	Tytuł	Powód odrzucenia
Stempel 2000 [60]	Cost-Efficacy Comparison of Inhaled Fluticasone Propionate and Budesonide in the Treatment of Asthma	badanie obserwacyjne/rejestr
Tamminen 2008 [61]	Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus fixed combination treatments for asthma in Finland*	badanie obserwacyjne/rejestr
Volmer 1999 [62]	Cost Effectiveness of Fluticasone Propionate and Flunisolide in the Treatment of Corticosteroid-Naïve Patients with Moderate Asthma	badanie obserwacyjne/rejestr
Wang 2011 [63]	Cost-Effectiveness Analysis of Fluticasone vs. Montelukast in Children with Mild-Moderate Persistent Asthma in the Pediatric Asthma Controller Trial	badanie obserwacyjne/rejestr
Wickstrøm 2009 [64]	Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy in Denmark – Cost-effectiveness analysis based on five 91żyteczność controlled trials	badanie obserwacyjne/rejestr
Wilson 2010 [65]	Cost Effectiveness of Leukotriene Receptor Antagonists versus Inhaled Corticosteroids for Initial Asthma Controller Therapy	badanie obserwacyjne/rejestr
Wilson 2010 [66]	Cost Effectiveness of Leukotriene Receptor Antagonists versus Long-Acting Beta-2 Agonists as Add-On Therapy to Inhaled Corticosteroids for Asthma	badanie obserwacyjne/rejestr

13.1.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej

Aby zidentyfikować wartości użyteczności wśród pacjentów z astmą w zależności od stopnia kontroli astmy oraz użyteczność w przypadku wystąpienia zaostrzeń (leczonych ambulatoryjnie i hospitalizowanych) w sposób systematyczny przeszukano następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed),
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*),
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*).

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

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

Tabela 53.
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień – użyteczności

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja ze zdiagnozowaną astmą. • Jakość życia dla stanów w zależności od rodzaju terapii (uwzględnione terapie farmakologiczne oraz naturalny przebieg choroby). • Jakość życia dla stanów w zależności od ciężkości choroby • Wielkość populacji badanej ≥ 100 osób. • Badanie przeprowadzone w populacji rasy białej zamieszkującej Europę, Amerykę północną lub Australię. • Zastosowano kwestionariusze:EQ-5D, SF-36, • Jakość życia uwzględniona w badaniu, jako pierwszorzędowy punkt końcowy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne i pogładowe (w przypadku dostępu do danych źródłowych). • Brak danych dotyczących jakości życia. • Skale oceny jakości życia charakterystyczne dla jednostki chorobowej – specjalizowane. • Niewielka liczebność próby w badaniu (poniżej 100 osób). • Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu. • Uwzględniono schorzenia towarzyszące. • Badanie obejmowało populację ujednoczoną ze względu na jedną cechę (np. Płeć, wiek, itp.). • Badanie opisywało jedynie metodykę kwestionariuszy lub porównywało sposoby wyznaczania jakości życia. • Oceniające wpływ ćwiczeń, rehabilitacji, oraz innych nie farmakologicznych terapii astmy. • Brak dostępu do publikacji.

Dodatkowo, aby przeszukiwanie uwzględniało publikacje, w których ocena jakości życia jest istotnym punktem końcowym przeprowadzonych badań lub przeglądów, zdecydowano się zawęzić obszar poszukiwań do tytułów oraz wyszukania wszystkich przeglądów (z zawężeniem wyników wyszukiwania do tytułów i abstraktów). Ustalono również limity dotyczące języka (wyszukiwano publikacje w językach: angielskim, francuskim, niemieckim, włoskim i polskim) oraz ograniczono obszar przeszukiwanych publikacji do badań przeprowadzonych w populacji ludzi.

Zaprojektowaną strategię wyszukiwania, wraz z liczbą wyszukanych rekordów dla uwzględnionych słów kluczowych przedstawiono w tabeli poniżej. Przeszukiwanie przeprowadzono dnia 15.09.2013 roku.

Tabela 54.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z astmą w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#1	asthma	138494

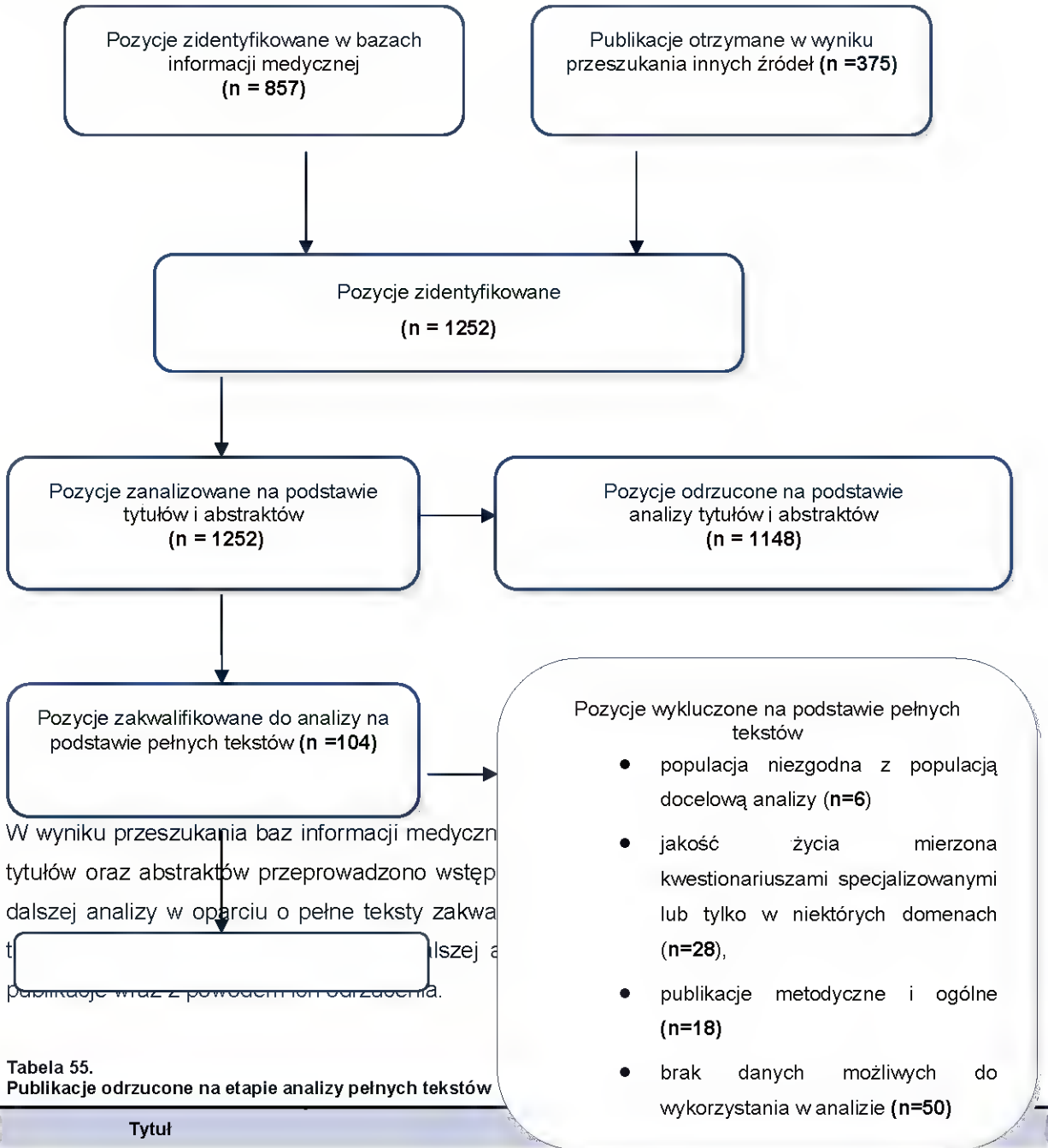
Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#2	utilities	3854
#3	utility	109483
#4	„quality of life”	176352
#5	((utilities) OR utility) OR “quality of life”	283923
#6	(asthma) AND (((utilities) OR utility) OR “quality of life”)	4738
#7	(asthma) AND (((utilities) OR utility) OR “quality of life”) Filters: Humans	4303
#8	(asthma) AND (((utilities) OR utility) OR “quality of life”) Filters: Humans	3305
#9	(asthma) AND (((utilities) OR utility) OR “quality of life”) Filters: Humans, Field: Title	605
#10	(asthma) AND (((utilities) OR utility) OR “quality of life”) Filters: Review; Humans; Field: Title/Abstract	857

Baza	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów	Liczba wybranych do dalszej analizy rekordów / referencji
CEAR	asthma	12*	1
Google	asthma and “Quality of life”	4	1
CRD (DARE, NHS, HTA)	asthma and “Quality of life”	237	2
ISPOR	Keyword: „Quality of life” Disease: Asthma	97	3
referencje	-	25	15

*przeszukanie analiz ekonomicznych, w których odnaleziono wartości użyteczności

Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przypadku chorych z astmą przedstawiono poniżej.

Schemat 3.
Schemat selekcji badań



W wyniku przeszukania baz informacji medycznych tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępny etap selekcji. W ramach dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano do dalszej analizy publikacje wraz z powodzeniem odrzucono.

Tabela 55.
Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów

Tytuł	
Aburuz 2007 [67]	AQLQ
Adams 2001 [68]	SF-36 w populacji hospitalizowanej – wartości podzielone tylko na symptomy, nie na ciężkość choroby
Adams 2004 [69]	SF-36 – jedynie dwa obszary PCS i MCS
Adams 2004 Impact... [70]	SF-36 – jedynie dwa obszary PCS i MCS
Annett 2001 [71]	metodologia – kwestionariusze specjalizowane
Baiardini 2008 [72]	metodologia – przegląd stosowanych kwestionariuszy
Becker 2000 [73]	zbyt ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Bender 1996 [74]	inny kwestionariusz
Blaiss 2001 [75]	zbyt ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie

Tytuł	Powód wykluczenia
Bonala 2003 [76]	SF-36 – jedynie dwa obszary PCS i MCS
Buhl 2003 [77]	kwestionariusze specjalizowane
Cannolly 1999 [78]	kwestionariusze specjalizowane
Chapman 2005 [79]	zbyt ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Chełmińska 2007 [15]	SGRQ
Chen 2007 [80]	tylko ogólna jakość życia dla astmy i nieżyty nosa
Chhabra 2003 [81]	Brak danych wartości
Cieślik 2012 [82]	zbyt ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Clarke 2004 [83]	zbyt ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Coffman 2009 [84]	zbyt ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Edmonds 2012 [85]	brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Eisner 2002 [86]	Są tylko obszary PCS i MCS
Ekici 2005 [87]	brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Ekici 2006 [88]	brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Erickson 2002 [89]	nie ma podziału na stopnie ciężkości astmy
Everhart 2009 [90]	ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie, kwestionariusze specjalizowane
Gentles 2010 [91]	ogólny przegląd, brak danych wartości do analizy
Graham 2000 [92]	ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Hesselink 2004 [93]	brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Honkoop 2011[94]	brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Jarvis 2000 [95]	AQLQ
Jones 2002 [96]	AQLQ,SGRQ
Juniper 1997 [97]	użyteczności dla przedziałów wiekowych i nieprecyzyjnie zdefiniowanego poziomu ciężkości
Juniper 1997. How... [98]	użyteczności wyłącznie dla przedziałów wiekowych
Juniper 1999 [99]	wartości przedstawione w publikacji dla poszczególnych symptomów astmy – nie możliwe jest uwzględnienie tego podziału w konkretnych stanach
Juniper 2001 [100]	porównanie kwestionariuszy, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Kalpakioglu 2008 [101]	nie ma podziału na stopnie ciężkości astmy
Kieczka 2010 [102]	nie ma wartości jakości życia
Kuzniar 2000 [103]	SGRQ
Larsson 2007 [104]	nie ma podziału na stopnie ciężkości astmy, jedynie na płeć
Leander 2009 [105]	ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Lemmens 2009 [106]	oceniana forma opieki nad pacjentami z astmą i COPD
Mancuso 2000 [107]	AQLQ
Magid 2004 [108]	związek między jakością życia a liczbą wizyt
Markham 2000. [109]	AQLQ

Tytuł	Powód wykluczenia
Markham 2000. Inhaled... [110]	AQLQ
Matheson 2002 [111]	AQLQ
McKeage 2009 [112]	przegląd, ogólne informacje
Muijsers 2002 [113]	brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Ni Chroinin 2009 [114]	brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Niebauer 2006 [115]	AQLQ
Nishimura 2004 [116]	jakość życia jedynie ogólna dla astmy
Nishimura 2008 [117]	jakość życia jedynie ogólna dla astmy
Osman 1996 [118]	brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Osman 2000 [119]	jakość życia jedynie ogólna dla astmy
Puhan 2008 [120]	jakość życia jedynie ogólna dla astmy, bez podziału na stopień ciężkości
Quittner 2009 [121]	jakość życia jedynie ogólna dla astmy, bez podziału na stopień ciężkości
Rutherford 2003 [122]	jakość życia jedynie ogólna dla astmy, bez podziału na stopień ciężkości
Rutishauser 1998 [123]	jakość życia jedynie ogólna dla astmy, bez podziału na stopień ciężkości
Schatz 2005 [124]	ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Sinha 2009 [125]	Wartości przedstawione jedynie dla dzieci (zmiana poszczególnych domen w czasie)
Siroux 2008 [126]	tylko obszary PCS i MCS
Sullivan 2003 [127]	brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Sundberg 2009 [128]	jakość życia jedynie ogólna dla astmy
Voll-Aanerud 2008 [129]	tylko obszary PCS i MCS
Voll-Aanerud 2010 [130]	tylko obszary PCS i MCS
Walters 2003 [131]	ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Wijnhoven 2001 [132]	ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
WIJNHOVEN 2003 [133]	ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Wildman 2009 [134]	ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Williams 2009 [135]	ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Wilson 2012. Asthma... [136]	ogólne, brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Wyrwich 2003 [137]	raportowane tylko zmiany w poszczególnych obszarach kwestionariusza SF
Yen 2006 [138]	tylko obszary PCS i MCS
Zillich 2002 [139]	raportowano tylko korelacje
Flood EM 2006 [140]	inny kwestionariusz – ASUI
Chiou CF 2005 [141]	PAHOM
DeWilde S 2006 [142]	model
Garratt AM 2005 [143]	brak podziału na stopnie ciężkości albo stopień kontroli
Jans MP 1999 [144]	Nottingham Health Profile
Kauppinen R 1998 [145]	intensive vs conventional patient education

Tytuł	Powód wykluczenia
Kauppinen R 2001 [146]	intensive patient education
Lee TA. 2003 [147]	brak danych wartości, które mogłyby być wykorzystane w analizie
Lubetkin EI. 2005 [148]	użyteczność w populacji ogólnej
Revicki DA. 1998 [149]	ASUI
Ritva K. 2000 [150]	15D and the SGRQ
Yang Y. 2009 [151]	AQLQ
van derMolen T 1997 [152]	brak podziału na stopnie ciężkości albo stopień kontroli – wartość użyteczności jedynie ogólnie dla astmy

W wyniku analizy pełnych tekstów dokonano wyboru 2 publikacji, które zostały wykorzystane w analizie (w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości).

Tabela 56
Publikacje włączone

Publikacja	Opis populacji	Liczebność populacji	Metoda wyznaczania użyteczności	Wartości użyteczności
Lloyd 2007 [21]	pacjenci ze zdiagnozowanym umiarkowanym lub ostrym nasileniem astmy (IV lub V stopień wg British Thoracic Society)	112	EQ-5D	bez zaostrzeń: 0,89 zaostrzenie: 0,57 hospitalizacja: 0,33
Doz 2013 [20]	pacjenci z Francji i Hiszpanii w wieku przynajmniej 18 lat ze zdiagnozowaną astmą w ciągu ostatnich 12 miesięcy, włączani do badania w czterech turach w celu uniknięcia odchyleń sezonowych	2296	EQ-5D-3L	astma kontrolowana: 0,89 astma częściowo kontrolowana: 0,80 astma niekontrolowana: 0,66

Do analizy podstawowej przyjęto dane odnalezione w badaniu Doz 2013. Jest to badanie przeprowadzone na dużo większej liczbie badanych niż badanie Lloyd 2007, z którego wartości użyteczności w przypadku wystąpienia zaostrzeń przyjęto w analizie wrażliwości. Ponadto w populacji badanej w badaniu Doz 2013 uwzględniono również zaostrzenia u pacjentów dla wartości użyteczności przypisanych do stanu kontroli astmy.

W badaniu Doz 2013 opisano badanie obserwacyjne przeprowadzone w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej we Francji i Hiszpanii. W badaniu wzięło udział 2671 pacjentów (1154 z Francji i 1517 z Hiszpanii). U 40,6% pacjentów z Francji i 29,9% pacjentów z Hiszpanii określono stopień ciężkości astmy (według GINA [29]) jako astmę kontrolowaną, u 38% (Francja) i 34,1% (Hiszpania) jako astmę częściowo kontrolowaną. U pozostałych oceniono astmę jako niekontrolowaną. Średnia wieku pacjentów z Francji dla poszczególnych stopni astmy wynosiła odpowiednio 48,4, 49 i 53,3 lat, a dla Hiszpanii 42,4, 45,6 i 47,8 lat. Badanie przeprowadzono w celu oszacowania kosztów społecznych i HRQL związanych ze stopniem kontroli astmy u dorosłych pacjentów. Pomiaru HRQL dokonano za pomocą EQ-5D-3L. Zebrano także dane o FEV1. Pacjenci byli włączani do badania w 4

turach w ciągu roku w celu uniknięcia obciążenia wyników związanego z sezonowością. Dane o korzystaniu z opieki zdrowotnej z 3 miesięcy przed włączeniem do badania zostały zebrane za pomocą kwestionariuszy dla lekarza.

Kryteria włączenia:

- pacjenci od 18 roku życia ze zdiagnozowaną astmą w ciągu ostatnich 12 miesięcy, będący po co najwyżej jednym leczeniu przeciw astmie w ciągu ostatniego roku.

Kryteria wyłączenia:

- udział w badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- osoby powyżej 45 lat palące 20 paczek rocznie,
- COPD,
- ciąża.

Podziału stopni kontroli astmy dokonano wg GINA na astmę kontrolowaną, częściowo kontrolowaną oraz niekontrolowaną.

Badanie Lloyd 2007 przeprowadzono na grupie 112 pacjentów z trzema różnymi stanami astmy: bez zaostrzeń (85), z zaostrzeniami bez hospitalizacji (22) oraz z zaostrzeniami i hospitalizacją (5). Średnia wieku w poszczególnych grupach wynosiła odpowiednio 40,5, 41,4 oraz 48,4 lat. Celem badania była ocena wpływu HRQL na zaostrzenia u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą. Badanie zostało zawężone do pacjentów z cięższą astmą (ze względu na większą częstość występowania zaostrzeń w tej populacji), ponieważ chciano zaobserwować zmiany wartości użyteczności w przypadku pojawienia się zaostrzeń. Do pomiaru HRQL użyto kwestionariuszy: mini Asthma Quality of Life Questionnaire (mAQLQ), Asthma Symptom Utility Index (ASUI) oraz EQ-5D.

Badanie zaprojektowano jako 4-tygodniowe prospektywne badanie obserwacyjne danych klinicznych oraz oceniających jakość życia (HRQL) na pacjentach z Wielkiej Brytanii z IV i V stopniem astmy wg klasyfikacji British Thoracic Society/SIGN Guidelines.

Kryteria włączenia:

- pacjenci rekrutowani podczas wizyt ambulatoryjnych,
- pacjenci ze zdiagnozowaną astmą przyjmujący przynajmniej jeden z ICS w wysokiej dawce w kombinacji z
 - doustnym długodziałającym lekiem z grupy beta antagonistów (LABA) lub
 - antagonistami receptora leukotrienów bądź teofiliną (IV stopień),
- regularne przyjmowanie doustnych sterydów w kombinacji z ICS i LABA (V stopień),

Wśród włączanych pacjentów nie było żadnego z przebytymi zaostrzeniami.

Kryteria wyłączenia:

- pacjenci biorący w tym samym czasie udział w innych badaniach,

- pacjenci palący 10 lub więcej paczek papierosów rocznie,
- aktywna choroba płuc (np. COPD) inna niż astma alergiczna,
- znaczące współistniejące choroby, takie jak rak lub depresja.

Pacjenci zostali podzieleni ze względu na historię występowania zaostrzeń i/lub hospitalizacji w czasie badania. Zaostrzenie zostało zdefiniowane jako potrzeba co najmniej jednego cyklu terapii doustnymi sterydami oraz nieplanowana wizyta u lekarza pierwszego kontaktu, pulmonologa lub na oddziale ratunkowym. Dodatkowo, oddzielną kategorią była hospitalizacja w trakcie 4-tygodniowego badania związana z astmą.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań dotyczących użyteczności pacjentów z astmą przeprowadzonych w warunkach polskich dla stanów uwzględnionych w analizie. W związku z tym starano się wyszukać najnowsze badania europejskie o wystarczająco dużej populacji badanej (≥ 100 osób). Przyjęto wartości użyteczności z badań przeprowadzonych w populacjach Francji, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii, które mogą się różnić od wartości dla polskich pacjentów. Ostatecznie w analizie uwzględniono dane z dwóch publikacji: Lloyd 2007 oraz Doz 2013, ponieważ uwzględniały jakość życia jako pierwszorzędowy punkt końcowy i rozważały ją dla stanów w zależności od stopnia kontroli astmy oraz wystąpienia zaostrzeń.

13.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

13.2.1. Porównanie FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18)

13.2.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 0,3569 dla FF/VI (92/22), 0,3647 dla BUD/FORM (320/18).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) oraz BUD/FORM (320/18) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.
Wyniki oceny klinicznej porównania FF/VI (92/22) vs BUD/FORM (320/18) – CUA

Lek	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	BUD/FORM (320/18) Średnia [CI95%]
QALY	0,3569 [0,2475; 0,4377]	0,3647 [0,2609; 0,4465]

13.2.1.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi █████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 925,09 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a BUD/FORM (320/18) wynosi █████ zł.

Cena progowa dla opakowania FF/VI (92/22), przy której CUR dla terapii FF/VI (92/22) nie jest wyższy współczynnika kosztów-użyteczności dla komparatora, wynosi █████ zł.

Tabela 58.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta █████

Leki	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	BUD/FORM (320/18) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
	█████	846,38 zł [846,38; 846,38 zł]	█████
Wizyty kontrolne	44,91 zł [37,47; 54 zł]	44,91 zł [37,47; 54 zł]	0,00 zł [0,00; 0,00 zł]
Leczenie ratunkowe	48,99 zł [39; 59,87 zł]	33,81 zł [22,94; 43,78 zł]	15,18 zł [3,57; 26,62 zł]

	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	BUD/FORM (320/18) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty całkowite	██████████	925,00 zł [913,00; 940,00 zł]	██████████
CUR	██████████	2 537,00 zł [2 075,00; 3 475,00 zł]	-
Cena progowa	-	-	██████████

██████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 925,00 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a BUD/FORM (320/18) wynosi ██████████ zł.

Cena progowa dla opakowania FF/VI (92/22), przy której CUR dla terapii FF/VI (92/22) nie jest wyższy współczynnika kosztów-użyteczności dla komparatora, wynosi ██████████ zł.

Tabela 59.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta ██████████

	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	BUD/FORM (320/18) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Leki	██████████	846,38 zł [846,38; 846,38 zł]	██████████
Wizyty kontrolne	44,91 zł [37,47; 54 zł]	44,91 zł [37,47; 54,00 zł]	0,00 zł [0,00; 0,00 zł]
Leczenie ratunkowe	48,99 zł [39,75; 54,18 zł]	33,81 zł [22,44; 44,64 zł]	15,18 zł [3,57; 26,62 zł]
Koszty całkowite	██████████	925,00 zł [913,00; 940,00 zł]	██████████
CUR	██████████	2 537,00 zł [2 075,00; 3 475,00 zł]	-
Cena progowa	-	-	██████████

13.2.1.3. Perspektywa płatnika publicznego

██████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 691,00 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii BUD/FORM (320/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między BUD/FORM (320/18) a FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł.

Tabela 60.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego ██████████

	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	BUD/FORM (320/18) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Leki	██████████	624,85 zł [624,85; 624,85 zł]	██████████
Wizyty kontrolne	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	0,00 zł [0,00; 0,00 zł]
Leczenie ratunkowe	30,32 zł [23,32; 38,61 zł]	20,93 zł [14,56; 28,51 zł]	9,39 zł [2,27; 16,69 zł]
Koszty całkowite	██████████	691,00 zł [681,00; 703,00 zł]	██████████
CUR	██████████	1 894,00 zł [1 552,00; 2 595,00 zł]	-
Cena progowa	-	-	██████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (320/18) wynosi 691,00 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (320/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a BUD/FORM (320/18) wynosi ██████████ zł.

Cena progowa dla opakowania FF/VI (92/22), przy której CUR dla terapii FF/VI (92/22) nie jest wyższy współczynnika kosztów-użyteczności dla komparatora, wynosi ██████████ zł.

Tabela 61.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego ██████████

	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	BUD/FORM (320/18) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Leki	██████████	624,85 zł [624,85; 624,85 zł]	██████████
Wizyty kontrolne	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	0,00 zł [0,00; 0,00 zł]
Leczenie ratunkowe	30,32 zł [23,32; 38,61 zł]	20,93 zł [14,56; 28,51 zł]	9,39 zł [2,27; 16,69 zł]
Koszty całkowite	██████████	691,00 zł [681,00; 703,00 zł]	██████████
CUR	██████████	1 894,00 zł [1 552,00; 2 595,00 zł]	-
Cena progowa	-	-	██████████

13.2.2. Porównanie FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100)

13.2.2.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 0,3507 dla FF/VI (184/22), 0,3526 dla FP/SAL (1000/100).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania FF/VI (184/22) oraz FP/SAL (1000/100) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Wyniki oceny klinicznej porównania FF/VI (184/22) vs FP/SAL (1000/100) – CUA

Lek	FF/VI (184/22) Średnia [CI95%]	FP/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]
QALY	0,3507 [0,2440; 0,4455]	0,3526 [0,2434; 0,4473]

13.2.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,00 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (184/22) a FP/SAL (1000/100) wynosi ██████ zł.

Cena progowa dla opakowania FF/VI (184/22) przy której CUR dla terapii FF/VI (184/22) nie jest wyższy współczynnika kosztów-użyteczności dla komparatora, wynosi ██████ zł.

Tabela 63.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta ██████

	FF/VI (184/22) Średnia [CI95%]	FP/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Leki	██████████	831,00 zł [831,00; 831,00 zł]	██████████
Wizyty kontrolne	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	0,00 zł [0,00; 0,00 zł]
Leczenie ratunkowe	63,47 zł [54,10; 74,55 zł]	63,24 zł [54,96; 73,03 zł]	0,23 zł [-5,16; 5,86 zł]
Koszty całkowite	██████████	939,00 zł [927,00; 952,00 zł]	██████████
CUR	██████████	2 664,00 zł [2 110,00; 3 823,00 zł]	-
Cena progowa	-	-	██████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 939,00 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii FP/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (184/22) a FP/SAL (1000/100) wynosi ██████ zł.

Cena progowa dla opakowania FF/VI (184/22) przy której CUR dla terapii FF/VI (184/22) nie jest wyższy współczynnika kosztów-użyteczności dla komparatora, wynosi ██████ zł.

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

	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	FP/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Leki	████████	831,00 zł [831,00; 831,00 zł]	████████
Wizyty kontrolne	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	0,00 zł [0,00; 0,00 zł]
Leczenie ratunkowe	63,47 zł [54,10; 74,55 zł]	63,24 zł [54,96; 73,03 zł]	0,23 zł [-5,16; 5,86 zł]
Koszty całkowite	████████	939,00 zł [927,00; 952,00 zł]	████████
CUR	████████	2 664,00 zł [2 110,00; 3 823,00 zł]	-
Cena progowa	-	-	████████

13.2.2.3. Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 788,00 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FP/SAL (1000/100) a FF/VI (184/22) wynosi ██████ zł.

Tabela 65.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego ██████

	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	FP/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Leki	████████	703,47 zł [703,47; 703,47 zł]	████████
Wizyty kontrolne	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	0,00 zł [0,00; 0,00 zł]
Leczenie ratunkowe	39,29 zł [32,05; 48,52 zł]	39,14 zł [32,15; 47,80 zł]	0,14 zł [-3,27; 3,51 zł]

	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	FP/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty całkowite	██████████	788,00 zł [777,00; 801,00 zł]	██████████
CUR	██████████	2 234,00 zł [1 774,00; 3 207,00 zł]	-
Cena progowa	-	-	-

██████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FP/SAL (1000/100) wynosi 788,00 zł. ██████████

Tabela 66.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS

	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	FP/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Leki	██████████	703,47 zł [703,47; 703,47 zł]	██████████
Wizyty kontrolne	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	44,91 zł [37,04; 54,18 zł]	0,00 zł [0,00; 0,00 zł]
Leczenie ratunkowe	39,29 zł [32,05; 48,52 zł]	39,14 zł [32,15; 47,80 zł]	0,14 zł [-3,27; 3,51 zł]
Koszty całkowite	██████████	788,00 zł [777,00; 801,00 zł]	██████████
CUR	██████████	2 234,00 zł [1 774,00; 3 207,00 zł]	-
Cena progowa	-	-	-

13.3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla zestawienia FF/VI (184/22) z BUD/FORM (640/18)

13.3.1.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

██████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (640/18) wynosi 912,83 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (640/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (184/22) a BUD/FORM (640/18) wynosi ██████████ zł.

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i BUD/FORM (640/18) się równoważą wynosi █████ zł.

Tabela 67.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta █████

	FF/VI (184/22)	BUD/FORM (640/18)	Różnica
Leki	█████	867,92 zł	█████
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	█████	912,83 zł	█████
Cena progowa			█████

████████████████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi █████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (640/18) wynosi 912,83 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc droższa od terapii BUD/FORM (640/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (184/22) a BUD/FORM (640/18) wynosi █████ zł.

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której koszty terapii FF/VI (184/22) i BUD/FORM (640/18) się równoważą wynosi █████ zł.

Tabela 68.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta █████

	FF/VI (184/22)	BUD/FORM (640/18)	Różnica
Leki	█████	867,92 zł	█████
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Koszty całkowite	█████	912,83 zł	█████
Cena progowa			█████

13.3.1.2. Perspektywa płatnika publicznego

████████████████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi █████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (640/18) wynosi 720,53 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc tańsza od terapii BUD/FORM (640/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między BUD/FORM (640/18) a FF/VI (184/22) wynosi █████ zł.

W przyjętym horyzoncie czasowym nie istnieje wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i BUD/FORM (640/18).

Tabela 69.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

	FF/VI (184/22)	BUD/FORM (640/18)	Różnica
Leki		675,63 zł	
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Koszty całkowite		720,53 zł	
Cena progowa	Nie istnieje		

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (184/22) wynosi zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta BUD/FORM (640/18) wynosi 720,53 zł. Terapia FF/VI (184/22) jest więc tańsza od terapii BUD/FORM (640/18). Różnica w całkowitych kosztach terapii między BUD/FORM (640/18) a FF/VI (184/22) wynosi zł.

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny progowej dla opakowania FF/VI (184/22), przy której równoważą się koszty terapii FF/VI (184/22) i BUD/FORM (640/18) wynosi.

Tabela 70.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

	FF/VI (184/22)	BUD/FORM (640/18)	Różnica
Leki		675,63 zł	
Wizyty kontrolne	44,91 zł	44,91 zł	0,00 zł
Koszty całkowite		720,53 zł	
Cena progowa			

13.4. Analiza wrażliwości dla CUA

Tabela 71.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Scenariusz	Interwencja			Komparator			Cena progowa CUR
	Koszt całkowity	QALY	CUR	Koszt całkowity	QALY	CUR	
Porównanie FF/VI (92/22) vs. BUD/FORM (320/18)							
Analiza podstawowa		0,3569		925,09 zł	0,3647	2 536,84 zł	
Scenariusz 1		0,3569		925,09 zł	0,3647	2 536,84 zł	
Scenariusz 3a		0,3569		1 119,44 zł	0,3647	3 069,81 zł	

Scenariusz	Interwencja			Komparator			Cena progowa CUR
	Koszt całkowity	QALY	CUR	Koszt całkowity	QALY	CUR	
Scenariusz 3b	██████	0,3569	██████	916,30 zł	0,3647	2 512,74 zł	██████
Scenariusz 4	██████	0,3569	██████	930,54 zł	0,3646	2 552,25 zł	██████
Scenariusz 5	██████	0,3752	██████	924,09 zł	0,3840	2 406,64 zł	██████
Scenariusz 6	██████	0,3752	██████	928,50 zł	0,3840	2 418,19 zł	██████
Scenariusz 7	██████	0,7754	██████	2 009,86 zł	0,7923	2 536,84 zł	██████
Porównanie FF/VI (184/22) vs. FP/SAL (1000/100)							
Analiza podstawowa	██████	0,3507	██████	944,55 zł	0,3526	2 678,98 zł	██████
Scenariusz 1	██████	0,3507	██████	944,55 zł	0,3526	2 678,98 zł	██████
Scenariusz 3a	██████	0,3507	██████	1 308,08 zł	0,3526	3 710,04 zł	██████
Scenariusz 3b	██████	0,3507	██████	928,11 zł	0,3526	2 632,35 zł	██████
Scenariusz 7	██████	0,7620	██████	2 052,15 zł	0,7660	2 678,98 zł	██████

Tabela 72.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta ██████

Scenariusz	Interwencja			Komparator			Cena progowa CUR
	Koszt całkowity	QALY	CUR	Koszt całkowity	QALY	CUR	
Porównanie FF/VI (92/22) vs. BUD/FORM (320/18)							
Analiza podstawowa	██████	0,3569	██████	925,09 zł	0,3647	2 536,84 zł	██████
Scenariusz 1	██████	0,3545	██████	925,09 zł	0,3647	2 536,84 zł	██████
Scenariusz 3a	██████	0,3569	██████	1 119,44 zł	0,3647	3 069,81 zł	██████
Scenariusz 3b	██████	0,3569	██████	916,30 zł	0,3647	2 512,74 zł	██████
Scenariusz 4	██████	0,3569	██████	930,54 zł	0,3646	2 552,25 zł	██████
Scenariusz 5	██████	0,3752	██████	924,09 zł	0,3840	2 406,64 zł	██████
Scenariusz 6	██████	0,3752	██████	928,50 zł	0,3840	2 418,19 zł	██████
Scenariusz 7							
Porównanie FF/VI (184/22) vs. FP/SAL (1000/100)							
Analiza podstawowa	██████	0,3507	██████	944,55 zł	0,3526	2 678,98 zł	██████

Scenariusz	Interwencja			Komparator			Cena progowa CUR
	Koszt całkowity	QALY	CUR	Koszt całkowity	QALY	CUR	
Scenariusz 1	████████	0,3507	████████	944,55 zł	0,3526	2 678,98 zł	████████
Scenariusz 3a	████████	0,3507	████████	1 308,08 zł	0,3526	3 710,04 zł	████████
Scenariusz 3b	████████	0,3507	████████	928,11 zł	0,3526	2 632,35 zł	████████
Scenariusz 7	████████	0,7620	████████	2 052,15 zł	0,7660	2 678,98 zł	████████

Tabela 73. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA – perspektywa płatnika publicznego ██████████

Scenariusz	Interwencja			Komparator			Cena progowa CUR
	Koszt całkowity	QALY	CUR	Koszt całkowity	QALY	CUR	
Porównanie FF/VI (92/22) vs. BUD/FORM (320/18)							
Analiza podstawowa	████████	0,3569	████████	690,68 zł	0,3647	1 894,04 zł	████████
Scenariusz 1	████████	0,3569	████████	690,68 zł	0,3647	1 894,04 zł	████████
Scenariusz 3a	████████	0,3569	████████	691,80 zł	0,3647	1 897,11 zł	████████
Scenariusz 3b	████████	0,3569	████████	669,75 zł	0,3647	1 836,65 zł	████████
Scenariusz 4	████████	0,3569	████████	696,13 zł	0,3646	1 909,33 zł	████████
Scenariusz 5	████████	0,3752	████████	690,07 zł	0,3840	1 797,16 zł	████████
Scenariusz 6	████████	0,3752	████████	694,48 zł	0,3840	1 808,70 zł	████████
Scenariusz 7	████████	0,7754	████████	1 500,59 zł	0,7923	1 894,04 zł	████████
Porównanie FF/VI (184/22) vs. FP/SAL (1000/100)							
Analiza podstawowa	████████	0,3507	████████	787,53 zł	0,3526	2 233,62 zł	nie istnieje
Scenariusz 1	████████	0,3507	████████	787,53 zł	0,3526	2 233,62 zł	nie istnieje
Scenariusz 3a	████████	0,3507	████████	789,62 zł	0,3526	2 239,56 zł	nie istnieje
Scenariusz 3b	████████	0,3507	████████	748,38 zł	0,3526	2 122,59 zł	nie istnieje
Scenariusz 7	████████	0,7620	████████	1 711,00 zł	0,7660	2 233,62 zł	nie istnieje

Tabela 74.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Interwencja			Komparator			Cena progowa CUR
	Koszt całkowity	QALY	CUR	Koszt całkowity	QALY	CUR	
Porównanie FF/VI (92/22) vs. BUD/FORM (320/18)							
Analiza podstawowa		0,3569		690,68 zł	0,3647	1 894,04 zł	
Scenariusz 1		0,3569		690,68 zł	0,3647	1 894,04 zł	
Scenariusz 3a		0,3569		691,80 zł	0,3647	1 897,11 zł	
Scenariusz 3b		0,3569		669,75 zł	0,3647	1 836,65 zł	
Scenariusz 4		0,3569		696,13 zł	0,3646	1 909,33 zł	
Scenariusz 5		0,3752		690,07 zł	0,3840	1 797,16 zł	
Scenariusz 6		0,3752		694,48 zł	0,3840	1 808,70 zł	
Scenariusz 7		0,7754		1 500,59 zł	0,7923	1 894,04 zł	
Porównanie FF/VI (184/22) vs. FP/SAL (1000/100)							
Analiza podstawowa		0,3507		787,53 zł	0,3526	2 233,62 zł	nie istnieje
Scenariusz 1		0,3507		787,53 zł	0,3526	2 233,62 zł	nie istnieje
Scenariusz 3a		0,3507		789,62 zł	0,3526	2 239,56 zł	nie istnieje
Scenariusz 3b		0,3507		748,38 zł	0,3526	2 122,59 zł	nie istnieje
Scenariusz 7		0,7620		1 711,00 zł	0,7660	2 233,62 zł	nie istnieje