



**HTA**  
consulting

## **ANALIZA EKONOMICZNA**

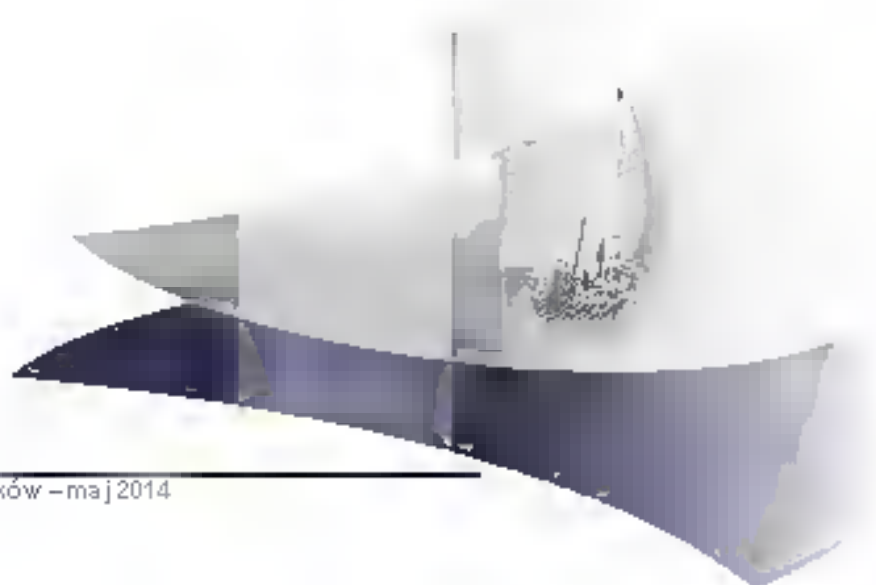
### **RELVAR ELLIPTA W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC**

Wersja 1.10

Marta Fedyna  
Martyna Ksyta  
Mateusz Hałdaś  
Maciej Ziobro  
Joanna Krzystek

---

Kraków – maj 2014



## **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:

Marta Fedyna	metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy
Martyna Ksyta	opracowanie arkusza kalkulacyjnego, metodyka analizy
Mateusz Hałdaś	koordynowanie prac, metodyka analizy
Maciej Ziobro	analiza kosztów, opracowanie tekstu analizy
Joanna Krzystek	przeszukania systematyczne, opracowanie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń: Bartosz Sękwicz

Korekta językowa: Jakub Rutkowski

Kontrola merytoryczna: Jakub Rutkowski

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

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. ZAŁOŻENIA ANALIZY .....</b>	<b>10</b>
1.1. Cel .....	10
1.2. Problem zdrowotny .....	10
1.2.1. Definicja .....	10
1.2.2. Obraz kliniczny.....	11
1.2.3. Rozpoznanie i ocena zaawansowania choroby.....	11
1.2.4. Leczenie.....	13
1.3. Interwencja oceniana – flutykazonu furoinian / wilanterol (Relvar® Eliпта®) .....	15
1.4. Komparatory.....	16
1.4.1. Flutykazonu propionian / salmeterol (Asaris, Salmex, Seretide, Seretide Dysk, Salmeson).....	16
1.4.2. Bromek tiotropium (Spiriva, Spiriva Respimat).....	18
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	18
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>21</b>
2.1. Technika analityczna.....	21
2.2. Populacja docelowa .....	21
2.3. Perspektywa analizy .....	22
2.4. Horyzont czasowy analizy .....	22
2.5. Charakterystyka populacji.....	22
2.6. Pomiar efektów zdrowotnych .....	23
2.7. Użyteczność stanów zdrowia.....	23
2.8. Pomiar kosztów.....	23
2.9. Instrument podziału ryzyka .....	24
2.10. Charakterystyka modelu .....	24
2.10.1. Założenia modelu.....	24
2.10.2. Struktura modelu.....	24
2.10.3. Prawdopodobieństwa przejść w modelu .....	26
2.11. Dyskontowanie .....	29
2.12. Analiza wrażliwości .....	30

2.12.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	30
2.12.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	31
2.13. Próg opłacalności (analiza CUA).....	31
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>32</b>
3.1. Populacja.....	32
3.1.1. Charakterystyki początkowe pacjentów .....	32
3.1.2. Początkowy rozkład kohorty pod względem zaawansowania POChP .....	33
3.1.3. Początkowy rozkład kohorty pod względem wystąpienia zaostrzenia w poprzedzającym roku .....	33
3.2. Prawdopodobieństwa przejść i efekty zdrowotne .....	34
3.2.1. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy kolejnymi stanami związanymi z ciężkością POChP.....	34
3.2.2. Prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia.....	35
3.3. Śmiertelność .....	37
3.4. Użyteczności stanów zdrowia .....	38
3.5. Koszty.....	39
3.5.1. Koszty leków.....	39
3.6. Koszty leczenia zaostrzeń.....	41
3.7. Koszty leczenia powikłań POChP – zapalenie płuc.....	46
<b>4. WALIDACJA.....</b>	<b>50</b>
4.1. Walidacja wewnętrzna .....	50
4.2. Walidacja konwergencji.....	50
4.3. Walidacja zewnętrzna .....	56
<b>5. WYNIKI .....</b>	<b>58</b>
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	58
5.2. Wyniki analizy podstawowej.....	58
5.2.1. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki) .....	58
5.2.2. Perspektywa płatnika publicznego (NFZ).....	61
5.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	63
5.3.1. Scenariusze analizy wrażliwości .....	63
5.3.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki) .....	66
5.3.3. Perspektywa płatnika publicznego .....	71
5.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	77

5.4.1. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki) .....	77
5.4.2. Perspektywa płatnika publicznego .....	85
<b>6. PODSUMOWANIE.....</b>	<b>94</b>
<b>7. WNIOSKI .....</b>	<b>98</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>99</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>101</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>104</b>
<b>11. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>111</b>
<b>12. ANEKS .....</b>	<b>114</b>
12.1. Walidacja wewnętrzna – zestawienie testowanych wartości .....	114
12.2. Strategie wyszukiwania.....	119
12.2.1. Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych .....	119
12.2.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia .....	131

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CPI</b>	Indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych <i>Consumer Price Index</i>
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa <i>Forced expiratory volume in 1 second</i>
<b>FF</b>	Flutykazonu furoinian <i>Fluticasone furoate</i>
<b>FP</b>	Propionian flutykazonu <i>Fluticasone propionate</i>
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa <i>Forced vital capacity</i>
<b>GOLD</b>	Światowa Inicjatywa Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc <i>The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
<b>ICS</b>	Glikokortykosteroidy wziewne <i>Inhaled corticosteroids</i>
<b>LABA</b>	Długo działający $\beta_2$ -agoniści <i>Long-acting <math>\beta_2</math>-agonists</i>
<b>LAMA</b>	Długo działający antagoniści receptorów muskarynowych <i>Long-acting muscarinic antagonists</i>
<b>MD</b>	Średnia różnica <i>Mean difference</i>
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>RSS</b>	Instrument podziału ryzyka <i>Risk Sharing Scheme</i>
<b>s-FEV<sub>1</sub></b>	Seria pomiarów FEV <sub>1</sub> <i>Serial FEV<sub>1</sub></i>
<b>SAL</b>	Salmeterol
<b>TIO</b>	Tiotropium
<b>VI</b>	Wilanterol <i>Vilanterol</i>

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności produktu leczniczego Relvar<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup> (preparatu złożonego z flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP, z FEV<sub>1</sub> < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

### ■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W tym celu opracowano model Markowa uwzględniający postęp choroby w czasie oraz występujące zaostrzenia.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), z FEV<sub>1</sub><70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

Ocenianą w analizie interwencją jest flutykazonu furoinian w skojarzeniu z wilanterolem w dawce 92/22 µg/dobę (Relvar<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup>, FF/VI (92/22)). Jako komparatory przyjęto propionian flutykazonu w skojarzeniu z salmeterolem w dawce 1000/100 µg/dobę (FP/SAL (1000/100)) oraz tiotropium w dawce 10 µg/dobę (TIO(10)).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik publiczny (NFZ) + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki). Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, leczenie zaostrzeń POChP oraz leczenie zapalenia płuc.

Efekty działania leków wyznaczono w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Roczne stopy dyskontowe ustalono na 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wysokość progu opłacalności obowiązującą na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 111 381 zł. Wartości użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu wyodrębniono na podstawie polskiego badania epidemiologicznego Boros 2012, odnalezionego w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego publikacji medycznych.

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

### ■ Wyniki analizy

#### Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,3175 dla FF/VI (92/22), 4,2282 dla FP/SAL (1000/100), 4,1937 dla TIO (10). Oszacowane różnice w QALY między analizowaną interwencją a komparatorami wynoszą: 0,0893 dla FP/SAL (1000/100), 0,1237 dla TIO (10).

## Podsumowanie oceny ekonomicznej

### Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

████████████████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 60 178,96 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100) - różnica wynosi ██████████ zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 63 790,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10) - różnica wynosi ██████████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) zarówno w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast FP/SAL (1000/100) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████████ zł. Analogiczna wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast TIO (10) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████████ zł.

████████████████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 60 178,96 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100) - różnica wynosi ██████████ zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 63 790,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10) - różnica wynosi ██████████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) zarówno w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast FP/SAL (1000/100) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████████ zł. Analogiczna wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast TIO (10) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████████ zł.

### Perspektywa płatnika publicznego

████████████████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 57 681,75 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100) - różnica wynosi ██████████ zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 592,22 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10) - różnica wynosi ██████████ zł.



Terapia FF/VI (92/22) zarówno w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ limitem finansowania ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast interwencji alternatywnej (FP/SAL (1000/100) lub TIO (10)) nie jest możliwa do wyznaczenia.

W przyjętym horyzoncie czasowym średni całkowity koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, natomiast FP/SAL (1000/100) – 57 681,75 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FP/SAL (1000/100) - różnica wynosi ██████████ zł. Całkowity średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 592,22 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10) – różnica wynosi ██████████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) zarówno w porównaniu z FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ limitem finansowania ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast interwencji alternatywnej (FP/SAL (1000/100) lub TIO (10)) nie jest możliwa do wyznaczenia.

## ■ Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów – użyteczności wnioskuje się o opłacalności zastępowania zarówno FP/SAL (1000/100) oraz TIO (10) terapią FF/VI (92/22) w populacji chorych na POChP z FEV1<70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Co więcej, **terapia FF/VI jest dominująca, co świadczy o niższym koszcie stosowania przy jednoczesnych lepszych efektach w odniesieniu do spowolnienia postępu choroby oraz występowania zaostrzeń ██████████**.

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

Wyjątek stanowi scenariusz, w przypadku którego nie uwzględniono różnic w efektywności leków ze względu na brak ich istotności statystycznej (analiza minimalizacji kosztów). Z perspektywy płatnika publicznego terapia FF/VI (92/22) jest tańsza od leczenia alternatywnego, więc wnioskowanie nie ulega zmianie. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów terapia FF/VI (92/22) jest natomiast droższa zarówno od leczenia FP/SAL (1000/100), jak i TIO (10).

# 1. ZAŁOŻENIA ANALIZY

## 1.1. Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności produktu leczniczego Relvar® Elipta® (preparatu złożonego z flutykazonu furoinianu oraz wilanterolu), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z POChP, z FEV<sub>1</sub> < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

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

**Populacja:** pacjenci dorośli z POChP z FEV<sub>1</sub> <70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela,

**Interwencja:** Relvar® Elipta® w dawce 92/22 µg/dobę,

### Komparatory:

- propionian flutykazonu/salmeterol (FP/SAL) w dawce 1000/100 µg/dobę,
- tiotropium (TIO) w dawce 10 µg/dobę,

### Punkty końcowe:

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

## 1.2. Problem zdrowotny

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

### 1.2.1. Definicja

Według definicji GOLD (2013) (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to schorzenie, w przebiegu którego stwierdza się trwałe

ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych, mające zwykle charakter progresywny oraz związany ze wzmożoną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na działanie szkodliwych cząstek lub gazów. Zaostrzenia i choroby współistniejące pacjenta mogą przyczynić się do ogólnego nasilenia choroby. Niemniej POChP jest stanem chorobowym, który można skutecznie leczyć i któremu można zapobiegać. [1]

### 1.2.2. Obraz kliniczny

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

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

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

### 1.2.3. Rozpoznanie i ocena zaawansowania choroby

#### 1.2.3.1. Rozpoznanie

Rozpoznanie POChP następuje na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, spirometrycznego i badań pomocniczych. Diagnostyka w kierunku POChP powinna zostać przeprowadzona u każdego pacjenta  $>40$ . r.ż., u którego występują charakterystyczne objawy choroby i/lub narażenie na czynniki ryzyka. Złotym standardem w diagnozowaniu POChP i określeniu stopnia zaawansowania choroby jest spirometria z oceną odwracalności obturacji. Badanie spirometryczne wykonuje się po 20–30 min od podania wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj salbutamol). Wynik badania spirometrycznego mierzony współczynnikiem  $FEV_1/FVC < 0,70$  wskazuje na trwałe ograniczenie przepływu powietrza i daje podstawę do zdiagnozowania POChP. Wynik współczynnika  $FEV_1/FVC$ , analizowany łącznie z parametrem  $FEV_1$ , pozwala na określenie stopnia ograniczenia przepływu powietrza, które zgodnie z GOLD (2013) może być zaklasyfikowane jako lekkie,

umiarkowane, poważne lub bardzo poważne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej (Tabela 1). Dodatkowo, u wybranych pacjentów w rozpoznaniu POChP właściwe jest wykonanie dodatkowych badań pomocniczych. [1]

Ważnym elementem w rozpoznaniu POChP jest także diagnostyka różnicowa. Najczęściej POChP wymaga różnicowania z astmą. Jest to szczególnie trudne w ciężkich postaciach astmy, gdy na astmę nakładają się objawy kliniczne POChP. Innymi chorobami wymagającymi różnicowania z POChP są: niewydolność serca, gruźlica, zarostowe zapalenie oskrzelików, zatorowość płucna, mukowiscydoza, a także choroby śródmiąższowe płuc. [1]

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

Ograniczenie przepływu powietrza	Kryteria spirometryczne
I. Lekkie	FEV1/FVC < 0,70 FEV1 ≥ 80% w.n.
II. Umiarkowane	FEV1/FVC < 0,70 50% ≤ FEV1 < 80% w.n.
III. Poważne	FEV1/FVC < 0,70 30% ≤ FEV1 < 50% w.n.
IV. Bardzo poważne	FEV1/FVC < 0,70 FEV1 < 30% w.n.

### 1.2.3.2. Ocena zaawansowania choroby

W 2001 roku GOLD wprowadziła nowy podział zaawansowania POChP, który oprócz zaburzeń wentylacyjnych mierzonych parametrem FEV<sub>1</sub>, uwzględnia także nasilenie duszności wg skali mMRC (*modified Medical Research Council*), innych objawów klinicznych choroby wg skali CAT (*COPD Assessment Test*) oraz liczbę zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 mies. Na podstawie sumarycznego zestawienia wyników z poszczególnych skal, chory zostaje przyporządkowywany do jednej z 4 kategorii (A, B, C, D), które definiują stopień nasilenia choroby. Kategoria A dotyczy pacjentów z łagodnymi objawami choroby i niskim ryzykiem zaostrzeń, z kolei kategoria D określa pacjentów o największym stopniu nasilenia choroby z wysokim ryzykiem zaostrzeń. Charakterystykę poszczególnych kategorii zawarto w tabeli poniżej (Tabela 2). [1]

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

Kategoria	Obturbacja oskrzeli	Duszność / objawy choroby	Liczba zaostrzeń w ostatnich 12 miesiącach	Ryzyko wystąpienia zaostrzeń
A	FEV1 ≥ 50% w.n.	MRC ≤ 1 / CAT < 10	≤1	niskie
B	FEV1 ≥ 50% w.n.	MRC ≥ 2 / CAT ≥ 10	≤1	niskie
C	FEV1 < 50% w.n.	MRC ≤ 1 / CAT < 10	≥2	wysokie
D	FEV1 < 50% w.n.	MRC ≥ 2 / CAT ≥ 10	≥2	wysokie

## 1.2.4. Leczenie

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

### 1.2.4.1. Leczenie nefarmakologiczne

Zgodnie z aktualnymi standardami postępowania terapeutycznego w POChP wiele uwagi poświęca się właściwej edukacji pacjentów oraz profilaktyce. Zasadnicze znaczenie dla chorych na POChP ma poznanie natury choroby oraz zrozumienie wpływu czynników ryzyka odpowiedzialnych za jej postęp. Działanie edukacyjne powinno skupiać się na nakłonieniu chorego do zaprzestania lub ograniczenia palenia tytoniu. Równie istotnym elementem mającym wpływ na spowolnienie postępu choroby ma ograniczenie ekspozycji na szkodliwe działanie pyłów, gazów i innych cząstek chemicznych w miejscu pracy bądź zamieszkania. Ponadto, w ramach profilaktyki zaleca się szczepienia przeciw grypie oraz pneumokokom. [1]

Zdaniem ekspertów klinicznych wszyscy pacjenci z umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim POChP powinni rozpocząć rehabilitację oddechową, której celem jest łagodzenie objawów choroby, poprawa jakości życia oraz zwiększenie fizycznego i emocjonalnego uczestnictwa w codziennej aktywności życiowej. Rehabilitacja oddechowa powinna obejmować takie elementy, jak: trening ruchowy i fizyczny (wytrzymałościowy i siłowy), trening mięśni oddechowych, ćwiczenia oddechowe, odżywianie, psychoterapię oraz edukację pacjenta i jego rodziny. Wykazano, że dołączenie rehabilitacji do rutynowo stosowanego leczenia poprawia ogólne efekty terapii oraz zmniejsza częstość zaostrzeń. [1]

### 1.2.4.2. Leczenie farmakologiczne

Wybór środka farmakologicznego zależy od stopnia nasilenia choroby, dostępności leku, kosztów terapii oraz jego indywidualnych preferencji. Leczenie zwykle ma charakter stopniowany, tzn. w miarę postępu choroby stosuje się leczenie o większym nasileniu, często w postaci wielolekowych terapii złożonych. Obecnie najważniejszą rolę w leczeniu stabilnej postaci POChP odgrywają  $\beta$ 2-mimetyki i leki cholinolityczne. Stosowanie ICS w leczeniu POChP ma mniejsze znaczenie niż w przypadku leczenia astmy, niemniej leki te, stosowane u pacjentów z ciężkim POChP, w sposób istotny zmniejszają ryzyko zaostrzeń. [1]

W łagodnej POChP zwykle stosuje się monoterapię SABA lub SAMA, u pacjentów z umiarkowaną POChP zwykle wystarczające jest leczenie za pomocą LABA lub LAMA, a u pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby zalecana jest terapia złożona ICS/LABA lub monoterapia LAMA. Alternatywnie w leczeniu POChP mogą być stosowane złożone schematy terapeutyczne z wykorzystaniem długo działających  $\beta$ 2-mimetyków, cholinolityków oraz ICS i/lub inhibitorów fosfodiesterazy. Jednoczesne zastosowanie leków z różnych grup pozwala uzyskać większą poprawę stanu zdrowia pacjenta, przy zastosowaniu mniejszych dawek. Można przy tym dodatkowo uniknąć działań niepożądanych, które pojawiają się podczas stosowania maksymalnych dawek w monoterapii. Najczęściej stosowane grupy leków w POChP przedstawiono poniżej (Tabela 3). [1]

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

Grupa leków	Droga podania	Przykłady substancji czynnych	Uwagi	
<b><math>\beta</math>2-mimetyki</b>	<b>SABA</b>	Wziewna	fenoterol, salbutamol	Powszechnie stosowane w leczeniu POChP
	<b>LABA</b>	Wziewna	formoterol, salmeterol	
<b>Cholinolityki</b>	<b>SAMA</b>	Wziewna	bromek ipratropium, bromek oksytropium	Powszechnie stosowane w leczeniu POChP
	<b>LAMA</b>	Wziewna	bromek aklidyny, bromek tiotropium	
<b>Metyloksantyny</b>	Doustna	teofilina	Stosowane jako leki alternatywne w każdej postaci choroby	
<b>ICS/LABA</b>	Wziewna	flutykazonu furoinian / wilanterol, flutykazonu propionian / salmeterol; budesonid / formoterol	Zmniejszają ryzyko zaostrzeń u pacjentów z ciężką postacią POChP	
<b>Inhibitory PDE-4</b>	Doustna	roflumilast	Stosowane jako terapia wspomagająca w połączeniu z długo działającymi lekami rozkurczającym oskrzela	
<b>Mukolityki</b>	Wziewna	N-acetylocysteina, bromheksyna,	Stosowane jako terapia wspomagająca POChP. Uplynnają i zmniejszają lepkość śluzu w drogach oddechowych i ułatwiają odkształcanie	

#### 1.2.4.3. Inne metody terapeutyczne

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

#### 1.2.4.4. Leczenie zaostrzeń POChP

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

- łagodne zaostrzenie POChP – wymaga zmiany dotychczasowego leczenia, głównie poprzez zwiększenie dawek SABA i SAMA.



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

### 1.3. Interwencja oceniana – flutykazonu furoinian / wilanterol (Relvar® Ellipta®)

**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 furoinian i wilanterol są substancjami o różnych mechanizmach działania. Flutykazonu furoinian 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  $\beta_2$  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  $\geq 12$ . r.ż, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj. u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA stosowanego doraźnie. Ponadto, produkt wskazany jest w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów z POChP z  $FEV_1 < 70\%$  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  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ , natomiast u pacjentów wymagających stosowania większej dawki ICS w skojarzeniu z LABA preparat stosuje się w dawce 184/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ . U pacjentów z POChP lek stosuje się w dawce 92/22  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ . [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<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 13.09.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Glaxo Group Limited. [1]

**Status refundacyjny:** obecnie Relvar<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup> 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. [2]

Zgodnie z analizą kliniczną, komparatorami dla preparatu Relvar<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup> w ramach analiz HTA są leki stanowiące standard postępowania w leczeniu ciężkiej postaci POChP, tj. najczęściej stosowany preparat złożony z grupy ICS/LABA (FP/SAL) oraz jedyny refundowany preparat należący do grupy LAMA, czyli TIO HandiHaler. Dawki preparatów, z jakimi porównano preparat Relvar<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup> szczegółowo przedstawia tabela poniżej (Tabela 4). Bardziej szczegółowy opis wyboru komparatorów dostępny jest w ramach dokumentu analizy klinicznej. [1]

Tabela 4.  
Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów dla Relvar Ellipta w leczeniu POChP

Interwencja (dawka dobową [µg/dobę])	Komparator (dawka dobową [µg/dobę])
FFVI (92/22)	FP/SAL (1000/100)
	TIO (10)

### 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 5).

Tabela 5.  
Dawkowanie preparatów złożonych – flutykazonu propionian / salmeterol [3–11]

Kategoria dawki wg obwieszczenia MZ	Produkt Leczniczy	Dawkowanie [µg]	Dawka dobową [µg]
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 / salmeterol, 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. Bromek tiotropium (Spiriva, Spiriva Respimat)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC R03BB4, leki przeciwcholinergiczne. [1]

**Mechanizm działania:** lek wykazuje wybiórcze i długotrwałe (ponad 24 h) działanie rozszerzające oskrzela poprzez hamowanie cholinergicznego działania acetylocholino na receptory muskarynowe typów M1 M5. Długotrwałe działanie prawdopodobnie spowodowane jest bardzo powolną dysocjacją cząsteczki leku od receptora muskarynowego typu M3. [1]

**Wskazania do stosowania:** TIO jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym, w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP. [1]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na bromek tiotropium, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium, czy oksytropium lub jakąkolwiek substancję pomocniczą. [1]

**Dawkowanie i droga podania:** leki podawane wziewnie. W przypadku produktu Spiriva zalecane jest stosowanie 1 dawki inhalacyjnej na dobę, tj. 18 µg/dobę, natomiast w przypadku produktu Spiriva Respimat zalecane jest stosowanie 2 inhalacji o tej samej porze dnia odpowiadające 5 µg/dobę. [1]

**Zdarzenia niepożądane:** występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): suchość błony śluzowej jamy ustnej. [1]

**Rejestracja:** Pierwszym preparatem zawierającym bromek tiotropium dopuszczonym do obrotu na terenie Polski dnia 30 marca 2003 roku była Spiriva. Następnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymał produkt Spiriva Respimat dnia 20 września 2003 roku. W obu przypadkach podmiotem odpowiedzialnym jest Boehringer Ingelheim. [1]

**Status refundacyjny:** spośród produktów dostępnych na rynku polskim jedynie Spiriva jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu POChP. [1]

### 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

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

### Porównanie FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100)

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej, w porównaniu bezpośrednim FF/VI (92/22) vs FP/SAL (1000/100) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. Wyjątek stanowiły następujące parametry czynności płuc, w których wykazano znamienne statystycznie przewagę preparatu FF/VI (92/22) nad FP/SAL (1000/100):

- s-FEV<sub>1</sub> (0–4 h) [I] post-hoc (MD = 0,04 [0,004; 0,08]),
- s-FEV<sub>1</sub> (0–12 h) [I] post-hoc (MD = 0,05 [0,01; 0,09]). [1]

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu bezpośrednim FF/VI (92/22) względem FP/SAL (1000/100). Wyjątek pod tym względem stanowiły AE związane z miejscowym działaniem sterydu, które istotnie statystycznie rzadziej raportowano w grupie FF/VI (92/22) (NNT<sub>12tyg.</sub> = 38 [19; 2245]) oraz AE kardiowaskularne, których zwiększone ryzyko obserwowano w grupie FF/VI (92/22) (NNH<sub>12tyg.</sub> = 33 [18; 141]), przy czym żaden z raportowanych przypadków AE kardiowaskularnych nie został uznany przez badaczy za powiązany z terapią. [1]

### Porównanie FF/VI (92/22) vs TIO (10) w populacji z POChP z obciążeniem kardiologicznym

Wyniki analizy klinicznej oraz analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego FF/VI (92/22) względem TIO (10), w populacji z POChP oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego i/lub podwyższonym ryzykiem tych chorób, wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym czynności płuc i kontroli objawów choroby. W analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami odnośnie do AE ogółem, AE prowadzących do utraty z badania, SAE ogółem, AE związanych z leczeniem oraz w odniesieniu do zmian aortalnej fali tętna. SAE o charakterze kardiologicznym w obu grupach należały do zdarzeń rzadkich.

### Podsumowanie

W populacji POChP zastosowanie FF/VI, podobnie jak technologii opcjonalnych (tj. FP/SAL i TIO), związane było z poprawą w zakresie czynności płuc, kontroli objawów choroby (np. zmniejszenie zapotrzebowania na terapię ratunkową, redukcję liczby zaostrzeń) oraz jakości życia, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Ponieważ w dwóch z analizowanych w badaniach punktów końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę terapii FF/VI (92/22) nad FP/SAL (1000/100) można przypuszczać, że terapia ta może w rzeczywistości charakteryzować się wyższą skutecznością, pomimo braku statystycznego potwierdzenia tego faktu w przypadku pozostałych punktów końcowych. W celu zobrazowania potencjalnych różnic zdecydowano się na przeprowadzenie analizy kosztów-żyteczności

uwzględniając zróżnicowanie efektów leczenia pomimo braku istotności statystycznej otrzymanych różnic dla wykorzystanych w modelowaniu punktów końcowych.

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

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

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

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

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

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

### 2.2. Populacja docelowa

Dorośli chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), z FEV1 < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

## 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 bezpośrednie koszty medyczne. W jednej z opcji analizy uwzględniono dodatkowo możliwość włączenia kosztów pośrednich zaostrzeń. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich choroby (z wyłączeniem kosztów pośrednich 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. [2]

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

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

Przyjęta wartość horyzontu czasowego jest zgodna z 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. [2]

## 2.5. Charakterystyka populacji

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

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

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

W celu oszacowania wartości należnej FEV<sub>1</sub> odpowiadającej populacji w modelu wykorzystano zależności pochodzące od Association for Respiratory Technology and Physiology [12] pozwalające oszacować tę wartość w zależności od wieku i wzrostu. Wspomniane zależności – odpowiednio dla mężczyzn i kobiet – zaprezentowano poniżej:

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

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

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

## 2.6. Pomiar efektów zdrowotnych

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

W analizie ekonomicznej uwzględniono możliwość wpływu leczenia na zmiany:

- poziomu  $FEV_1$ ,
- prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia,
- prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia płuc.

## 2.7. Użyteczność stanów zdrowia

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

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

## 2.8. Pomiar kosztów

W niniejszej analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,
- leczenie zaostrzeń POChP,
- leczenie zapalenia płuc (jako najbardziej kosztowne i poważne powikłanie leczenia wziewnymi kortykosteroidami).

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



## 2.10. Charakterystyka modelu

### 2.10.1. Założenia modelu

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

- długość cyklu w modelu wynosi jeden rok,
- uwzględniono dożywotni horyzont czasowy,
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki), w wariancie analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo koszty pośrednie zaostrzeń (perspektywa społeczna),
- prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów zaawansowania choroby wyznaczono w oparciu o roczny spadek wartości FEV<sub>1</sub> u chorych na POChP,
- roczny spadek wartości FEV<sub>1</sub> określono w oparciu o wyniki badania TORCH,
- bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia wyznaczono w oparciu o regresję z wykorzystaniem wyników badania TORCH,
- model przewiduje możliwość uwzględnienia różnic w efektach działania leków, poprzez zwiększenie początkowej wartości FEV<sub>1</sub> oraz wykorzystanie OR dla zaostrzeń,
- ryzyko zgonu określono na podstawie tablic trwania życia (wg GUS) skompilowanych z odpowiednimi współczynnikami modyfikującymi (zwiększającymi) ryzyko zgonu, związanymi ze stanem chorobowym pacjenta,
- częstotliwość podawania leków ustalono w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL).

### 2.10.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności porównywanych schematów leczenia opracowano kohortowy model Markowa z długością cyklu wynoszącą 1 rok. Wybór rodzaju modelu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego, którego ważnym elementem



składowym jest spadek wartości FEV<sub>1</sub> związany z postępowaniem choroby oraz występowanie zaostrzeń, a cechą charakterystyczną modeli Markowa jest możliwość uwzględnienia rozwoju choroby w czasie.

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

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



**Tabela 6.**  
**Opis stanów modelu**

Stan w modelu	Charakterystyka stanu
<b>Umiarkowane POChP</b> brak zaostrzeń w ostatnim roku	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> w granicach 50-70% wartości należnej, u których w ostatnim roku nie wystąpiło zaostrzenie
<b>Umiarkowane POChP</b> wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> w granicach 50-70% wartości należnej, u których w ostatnim roku wystąpiło zaostrzenie
<b>Ciężkie POChP</b> brak zaostrzeń w ostatnim roku	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> w granicach 30-50% wartości należnej, u których w ostatnim roku nie wystąpiło zaostrzenie
<b>Ciężkie POChP</b> wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> w granicach 30-50% wartości należnej, u których w ostatnim roku wystąpiło zaostrzenie
<b>Bardzo ciężkie POChP</b> brak zaostrzeń w ostatnim roku	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> < 30% wartości należnej, u których w ostatnim roku nie wystąpiło zaostrzenie
<b>Bardzo ciężkie POChP</b> wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku	Pacjenci charakteryzujący się FEV <sub>1</sub> < 30% wartości należnej, u których w ostatnim roku wystąpiło zaostrzenie

Założono, że pacjenci mogą przechodzić wyłącznie do stanów z cięższym stanem choroby (nie ma możliwości przejścia ze stanu ciężkiego do umiarkowanego lub ze stanu bardzo ciężkiego do ciężkiego czy umiarkowanego). W każdym ze stanów w modelu może wystąpić zaostrzenie choroby. W takim przypadku przez kolejny cykl modyfikowane jest prawdopodobieństwo przejścia do następnego stanu określonego przez poziom FEV<sub>1</sub> oraz prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego zaostrzenia (w modelu uwzględniono pamięć jednego cyklu). Rozważono dwa typy zaostrzeń: umiarkowane (leczone ambulatoryjnie) oraz ciężkie (związane z hospitalizacją).

### 2.10.3. Prawdopodobieństwa przejść w modelu

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

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

W celu wyznaczenia rocznego prawdopodobieństwa przejść wykorzystano dane dotyczące rocznego spadku wartości FEV<sub>1</sub> wyznaczonego na podstawie regresji opartej na wynikach badania TORCH (dane zaczerpnięte z dokumentów dostarczonych przez Podmiot odpowiedzialny [14, 15]), wynoszącego 40,9 ml/rok dla stanu bez zaostrzeń w ostatnim roku oraz 71,5 ml/rok w przypadku zaostrzenia w okresie jednego roku oraz rocznego spadku wartości należnej o około 28 ml.

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

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

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

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

gdzie:

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

$p$  – dolna wartość procentowa należnej wartości FEV<sub>1</sub> dla danego stanu,

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

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

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

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

Założono następnie, że wyznaczony czas (w przypadku stanu o  $50\% < FEV_1 < 70\%$  bez historii zaostrzeń, dla grupy leczonej FP/SAL wynoszący 11,1 roku) reprezentuje medianę czasu do przejścia. Następnie przyjmując założenie rozkładu wykładniczego wyznaczono prawdopodobieństwo roczne przejścia ze stanu o umiarkowanej chorobie do stanu ciężkiego równe 0,061.

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

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

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

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

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

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

gdzie:

$w_z$ - waga z jaką uwzględniono czas pozostawania w stanie  $50% < FEV_1 < 70%$  z zaostrzeniem w ostatnim roku,

$w_{bz}$ - waga z jaką uwzględniono czas pozostawania w stanie  $50% < FEV_1 < 70%$  bez zaostrzenia w ostatnim roku,

$p_1$  – prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w stanie  $50% < FEV_1 < 70%$  bez zaostrzenia w ostatnim roku,

$p_2$  – prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w stanie  $50% < FEV_1 < 70%$  z zaostrzeniem w ostatnim roku.

### 2.10.3.2. Zaostrzenia

Roczny współczynnik zaostrzeń wyznaczono przyjmując rozkład Poissona. Wyznaczono wartość oczekiwaną liczby zaostrzeń w czasie trwania cyklu (1 rok). Dane niezbędne do oszacowania pożądanych wielkości zaczerpnięto z dokumentu otrzymanego od Podmiotu Odpowiedzialnego, opisującego m.in. wyniki badania TORCH. [14, 15] Do wyznaczenia oczekiwanej liczby zdarzeń ( $\lambda$ ) wykorzystano współczynniki regresji wyznaczone na podstawie wyników badania TORCH. Dodatkowo rozważono uwzględnienie rasy oraz BMI pacjenta. Kryteria włączenia/wykluczenia zmiennych w regresji obejmowały: istotność statystyczną, wielkość estymowanego współczynnika oraz wpływ wykluczenia poszczególnych zmiennych na współczynniki regresji związane z historią zaostrzeń oraz efektami poszczególnych terapii (patrz. rozdz. 3.2.2).

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

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

Wobec powyższego:

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

### 2.10.3.3. Wpływ leczenia na prawdopodobieństwa przejść

W celu zróżnicowania efektów leczenia przyjęto możliwość zwiększenia początkowej wartości  $FEV_1$  o wartość uzyskaną z badań włączonych do analizy klinicznej (zależną od otrzymywanej terapii).

W związku z powyższym pewnej modyfikacji uległ szacowany czas do przejścia do następnego stanu i – w konsekwencji – prawdopodobieństwo przejścia. Potencjalny wzrost początkowej wartości FEV<sub>1</sub> występował wyłącznie w przypadku obliczeń dla pacjentów rozpoczynających symulację w danym stanie.

Do zróżnicowania prawdopodobieństwa zaostrzeń w zależności od zastosowanego leczenia wykorzystano wartości OR uzyskane z badań włączonych do analizy klinicznej.

Należy pamiętać, że uzyskane różnice nie były statystycznie istotne (wartości zestawiono w rozdz. 3.2.).

#### **2.10.3.4. Zapalenie płuc**

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

Prawdopodobieństwo bazowe zapalenia płuc przyjęto dla grupy leczonej FP/SAL w celu zachowania spójności z pozostałymi bazowymi wartościami w analizie. Dla pozostałych terapii obliczono prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia płuc wykorzystując współczynniki OR. W obliczeniach uwzględniono wyniki badań włączonych do analizy klinicznej.

#### **2.10.3.5. Prawdopodobieństwo zgonu**

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

## **2.11. Dyskontowanie**

W modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych (QALY) na poziomie 3,5% rocznie, zgodnie z wymogami wytycznych oceny technologii medycznych AOTM według Zarządzenia Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.[2] Dodatkowo, w analizie wrażliwości, przyjęto roczną stopę dyskontową wynoszącą: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (QALY), 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 5% zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

## 2.12. Analiza wrażliwości

### 2.12.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Dla prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład normalny o odchyleniu standardowym 5% wartości średniej.

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

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

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

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

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



### 2.12.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zaprezentowano wyniki dla:

- zmiany początkowego rozkładu pacjentów pomiędzy stany związane ze stopniem ciężkości POChP oraz stany związane z zaostrzeniem w ostatnim roku,
- utworzenia odrębnej grupy limitowej dla preparatu Relvar<sup>®</sup> (patrz rozdz. 3.5.1),
- przyjęcia poziomu odpłatności preparatu Spiriva<sup>®</sup> (bromek tiotropium) we wszystkich stadiach ciężkości POChP na poziomie ryczału lub na poziomie odpłatności 30% (patrz rozdz. 3.5.1),
- wykorzystania zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich kosztów leczenia zaostrzeń (Jahnz-Różyk 2009 [16]),
- wykorzystania kosztu leczenia zaostrzeń bez podziału względem stopnia ciężkości choroby (Jahnz-Różyk 2009 [16]),
- wykorzystania kosztu zaostrzeń na podstawie wyników publikacji Jahnz-Różyk 2011 [17] (dane o obniżonej wiarygodności),
- uwzględnienia kosztów leczenia umiarkowanego zapalenia płuc oraz założenia o braku spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc,
- zmiany źródła danych o śmiertelności w populacji chorych na POChP (Ekberg 2005 [18], Sunyer 1998 [19]).

### 2.13. Próg opłacalności (analiza CUA)

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Próg opłacalności zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. W niniejszej analizie przyjęto, że próg opłacalności dla QALY wynosi, zgodnie z wymogami AOTM oraz ustawy refundacyjnej (ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). [20] Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009—2011 [21], PKB per capita wyniosło 37 127 zł, a zatem próg opłacalności niniejszej analizy wynosi 111 381 zł. Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności danej technologii od różnych progów opłacalności (tzw. wykres krzywej opłacalności - CEAC) mieszczących się w zakresie od 0 złotych do 500 000 złotych.

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Populacja

##### 3.1.1. Charakterystyki początkowe pacjentów

Wielkością charakteryzującą stany modelu jest stopień ciężkości POChP, który zdefiniowano w oparciu o poziom FEV<sub>1</sub> względem wartości należnej. W praktyce wartość należna nie jest jednak wielkością stałą – zależy m.in. od wieku, wzrostu i płci. W celu sklasyfikowania chorych do odpowiedniego stanu związanego z zaawansowaniem choroby należało więc określić odpowiednie charakterystyki początkowe kohorty, pozwalające wyznaczyć początkową wartość należną (która w kolejnych cyklach modelu, wraz ze wzrostem wieku kohorty, będzie ulegać zmianie). Wiek i rozkład płci w modelu przyjęto w oparciu o charakterystyki początkowe populacji badania Boros 2012 [22] – polskiego badania epidemiologicznego mającego na celu ocenę jakości życia chorych z POChP. Wartości raportowane w publikacji dotyczą jednak wszystkich pacjentów włączonych do badania, z czego 15,7% stanowili chorzy z łagodnym POChP, a więc nieodpowiadający populacji niniejszej analizy. W wariacie analize wrażliwości testowano więc scenariusz, w którym charakterystyki wejściowe kohorty określono jako średnią z badań włączonych do analizy klinicznej.

Średni wzrost przyjęto na podstawie danych GUS o stanie zdrowia ludności Polski w 2009 roku. [23]

Tabela 7.  
Charakterystyki początkowe kohorty

Parametr	Wartość	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 1)
Wiek	64,41 roku	63,57 roku
Wzrost (kobiety/mężczyźni)	1,63 m / 1,76 m	
Rozkład płci (kobiety/mężczyźni)	36% / 64%	25,1% / 74,9%

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



**Tabela 8.**  
Początkowa wartość należna FEV<sub>1</sub> kohorty w modelu

Płeć	Wartość należna FEV <sub>1</sub>	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 1)
Kobiety	2,23 l	2,25 l
Mężczyźni	3,21 l	3,23 l
Średnia ważona*	2,86 l	2,99 l

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

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

W początkowym stanie modelu pacjenci mogą znajdować się w stanach  $50\% < FEV_1 < 70\%$  oraz  $30\% < FEV_1 < 50\%$  (zarówno z zaostrzeniami w ostatnim roku, jak i bez). W analizie podstawowej założono wariant, w którym rozkład początkowy pacjentów wyznaczono w oparciu o liczebności odpowiednich grup w polskim badaniu epidemiologicznym Boros 2012 [22]. W analizie wrażliwości testowano dodatkowo warianty, dla których wszyscy pacjenci rozpoczynają w stadium umiarkowanym (scenariusz 2) lub w stadium ciężkim (scenariusz 3) POChP.

Wartości wykorzystane w analizie zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
Liczebności grup związanych z ciężkością POChP – Boros 2012

Grupa	Liczebność grupy	Odsetek
Umiarkowane POChP ( $50\% < FEV_1 < 70\%$ )	4603	67,0%
Ciężkie POChP ( $30\% < FEV_1 < 50\%$ )	2265	33,0%

**Tabela 10.**  
Początkowy rozkład kohorty w podziale na stopień zaawansowania POChP

Grupa	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 2)	Analiza wrażliwości (scenariusz 3)
$50\% < FEV_1 < 70\%$	67,0%	100%	0%
$30\% < FEV_1 < 50\%$	33,0%	0%	100%

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

Początkowy odsetek pacjentów z historią zaostrzeń zaczerpnięto z badania obserwacyjnego ECLIPSE. Kryteria włączenia do badania obejmowały wiek od 40 do 75 lat, ponad 10 paczko-lat palenia papierosów, wartość FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu bronchodylatora  $< 80\%$  oraz  $FEV_1/FVC < 0,7$  (po

zastosowaniu bronchodylatora). Ostatecznie włączono 2138 pacjentów. Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów w aspekcie zaostrzeń występujących w roku poprzedzającym włączenie do badania. [14, 24] W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanie bez historii zaostrzeń (scenariusz 4) lub w stanie z historią zaostrzenia w okresie poprzedzającego roku (scenariusz 5).

**Tabela 11.**  
**Zaostrzenia w okresie roku poprzedzającego badanie**

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

### 3.2. Prawdopodobieństwa przejść i efekty zdrowotne

W porównaniu bezpośrednim przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad FP/SAL (1000/100) w analizach *post-hoc* dotyczących poprawy czynności płuc w ciągu pierwszych czterech oraz pierwszych dwunastu godzin od podania leku (zmiana średniej ważonej FEV<sub>1</sub> mierzonej seryjnie w przedziale 0-4 h (s-FEV<sub>1</sub> (0-4 h)) oraz 0-12 h (s-FEV<sub>1</sub> (0-12 h))). Dla pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi.

Zbadano zatem wpływ wyników badań klinicznych na wyniki analizy ekonomicznej. W tym celu przeprowadzono symulację w oparciu o wartości uzyskane w badaniach klinicznych bez względu na fakt, że uzyskane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

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

W celu oceny wpływu leków na funkcję płuc chorego, wykorzystano pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniach włączonych do analizy klinicznej (Agusti 2013 [25], HZC115805 [26]), jakim jest średnia ważona zmiana poziomu FEV<sub>1</sub>. We wspomnianych badaniach, bazową wartość FEV<sub>1</sub> wyznaczono jako średnią arytmetyczną z dwóch pomiarów wykonanych 30 i 5 minut przed podaniem dawki w pierwszym dniu leczenia. Średnią wartość FEV<sub>1</sub> w 84 dniu leczenia wyznaczono jako średnią uwzględniającą pomiar zarówno przed podaniem dawki leku (5, 15, 30 min.), jak i po podaniu leku (1, 2, 4, 6, 8, 12, 13, 14, 16, 20 i 24 godz.). Dla każdego leku wyznaczono następnie zmianę pomiędzy pomiarem początkowym a pomiarem uzyskanym w 84 dniu badania.

**Tabela 12.**  
Wpływ leków na funkcję płuc – wyniki badań klinicznych

Grupa	Agusti 2013 [25]			HZC115805 [26]		
	FF/VI	FP/SAL	Różnica	FF/VI	TIO	Różnica
Zmiana FEV <sub>1</sub> [I]	0,130 (SD: 0,222)	0,108 (SD: 0,221)	0,022 CI <sub>95%</sub> [-0,018; 0,063]	0,117 (SE: 0,013)	0,095 (SE: 0,0138)	0,022 CI <sub>95%</sub> [-0,012; 0,055]

W niniejszej analizie wykorzystano średnią różnicę w zaobserwowanej zmianie pomiędzy analizowanymi technologiami oraz wartość bazową dla grupy leczonej FF/VI. Do początkowej wartości FEV<sub>1</sub> kohorty dodawane są odpowiednie modyfikatory w poziomie FEV<sub>1</sub>, a następnie ponownie przeliczane są prawdopodobieństwa przejść w modelu dla poszczególnych interwencji (zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdz. 2.10.3).

**Tabela 13.**  
Wpływ leków na funkcje płuc – wartości uwzględnione w analizie

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 6)
Bazowa zmiana FEV <sub>1</sub> dla grupy FF/VI	0,130	0,117
Różnica FF/VI vs FP/SAL		0,022
Różnica FF/VI vs TIO		0,022

### 3.2.2. Prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia

Bazowe prawdopodobieństwa zaostrzeń w kolejnych stanach wyznaczono metodą opisaną szerzej w rozdz. 2.10.3.2. Wykorzystano przy tym współczynniki regresji wyznaczone na podstawie badania TORCH (Tabela 14). Badanie to zaprojektowano jako międzynarodowe, wieloośrodkowe, 3-letnie badanie randomizowane, mające na celu ocenę redukcji ryzyka zgonu u chorych na POChP otrzymujących SAL lub FP (w monoterapii lub terapii skojarzonej) w porównaniu do placebo. Na podstawie uzyskanych wartości wyznaczono oczekiwane liczby zaostrzeń w okresie równym długości cyklu modelu (1 rok), które przeliczono następnie na prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia. W tabeli poniżej zestawiono współczynniki charakteryzujące wpływ analizowanych parametrów na oczekiwaną wartość liczby zaostrzeń (współczynniki regresji) wraz z ich istotnością statystyczną.

**Tabela 14.**  
Współczynniki dla zaostrzeń oszacowane na podstawie badania TORCH

Zmienna	Wartość (SE)	p-wartość	
Wyraz wolny	-0,96 (0,11)	<0,001	
Terapia	FP/SAL Grupa referencyjna		
	PLC	0,03 (0,07)	0,72
	FP	-0,12 (0,07)	0,11
	SAL	0,05 (0,07)	0,44

Zmienna	Wartość (SE)	p-wartość
Historia zaostżeń w ostatnim roku	0,9 (0,06)	<0,001
FEV1 % wartości należnej	<30%	-0,14 (0,06)
	30<50%	-0,49 (0,08)
	50<70%	-0,98 (0,22)
Płeć	Mężczyzna	0,76 (0,06)
	Kobieta	Grupa referencyjna
Bazowa historia zaostżeń	0	Grupa referencyjna
	1	0,26 (0,07)
	≥2	0,43 (0,06)
	≥3	0,69 (0,07)
Bazowe SGRQ*	<38	Grupa referencyjna
	38<50	0,20 (0,07)
	50<62	0,22 (0,07)
	≥62	0,26 (0,07)

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

Otrzymane wyniki określające oczekiwaną liczbę zaostżeń oraz prawdopodobieństwo zaostżenia przypadające na cykl modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 15.  
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostżenia

Stan modelu	Oczekiwana liczba zaostżeń / cykl	Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostżenia
Umiarkowane POChP brak zaostżeń w ostatnim roku	0,603	0,453
Umiarkowane POChP wystąpiło zaostżenie w ostatnim roku	0,856	0,575
Ciężkie POChP brak zaostżeń w ostatnim roku	0,985	0,627
Ciężkie POChP wystąpiło zaostżenie w ostatnim roku	1,484	0,773
Bardzo ciężkie POChP brak zaostżeń w ostatnim roku	2,106	0,878
Bardzo ciężkie POChP wystąpiło zaostżenie w ostatnim roku	2,423	0,911

W przypadku wariantu analizy, w którym uwzględniane są różnice w działaniu leków pomimo braku istotności statystycznej wyników przeliczono prawdopodobieństwa dla poszczególnych terapii biorąc pod uwagę ilorazy szans uzyskane z badań włączonych do analizy klinicznej. Bazowe prawdopodobieństwo przyjęto dla grupy FP/SAL (pierwotne przeliczenia oparte zostały na grupie leczonej FP/SAL z badania TORCH).

Tabela 16.  
Wpływ leków na występowanie zaostrzeń

Porównanie	FF/VI 92/22 vs FP/SAL	FF/VI 92/22 vs TIO
OR	0,84 CI <sub>95%</sub> [0,28; 2,54]	0,72 CI <sub>95%</sub> [0,22; 2,33]

### 3.3. Śmiertelność

W wyniku niesystematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) w zakresie współczynników śmiertelności w populacji osób z POChP odnaleziono 4 publikacje [18, 19, 27, 28], w których zamieszczone zostały wartości współczynników ryzyka zgonu dla POChP i które spełniły kryteria włączenia do analizy. Szczegółową charakterystykę włączonych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17.  
Współczynniki ryzyka zgonu w populacji z POChP

Badanie	Charakterystyka	Wartości
Ringbaek 2005 [27]	Ocena śmiertelności pacjentów z POChP przeprowadzona w oparciu o statystyki 279 osób z astmą i 869 pacjentów z POChP (wyniki oddzielnie dla obu chorób), którzy zgłosili się w celu oceny niepełnosprawności w latach 1977-1997 do specjalistów pulmonologów (Dania). Średni czas obserwacji w badaniu 13,1 lat.	SMR Kobiety: 4,8 CI <sub>95%</sub> [4,2; 5,4] Mężczyźni: 2,7 CI <sub>95%</sub> [2,5; 3,0] Łącznie: 3,3 CI <sub>95%</sub> [3,1; 3,6]
Sunyer 1998 [19]	Ocena śmiertelności pacjentów z POChP, którzy zgłosili się do izb przyjęć w 4 szpitalach w Barcelonie w latach 1985-89 w porównaniu do śmiertelności populacji ogólnej. W opracowaniu uwzględniono wyniki 15 517 pacjentów.	SMR: Kobiety: 2,85 CI <sub>95%</sub> [2,69;3,09] Mężczyźni: 2,55 CI <sub>95%</sub> [2,47;2,62]
Vaz Fragoso 2010 [28]	Ocena śmiertelności pacjentów z POChP w oparciu o statystyki prowadzone w ramach próby NHANES III – reprezentatywnej grupy amerykańskich włączanych do badania na przestrzeni lat 1988 – 1994 (kontrola śmiertelności w grudniu 2000 roku). W opracowaniu uwzględniono 831 osób z POChP, w tym w stadium POChP (wg GOLD): I – 443, II-314, III-IV-74.	SMR stopień I POChP: 1,04 CI <sub>95%</sub> [0,85 - 1,27] stopień II POChP: 1,31 CI <sub>95%</sub> [1,08 - 1,59] stopień III-IV POChP: 2,24 CI <sub>95%</sub> [1,65 - 3,03]
Ekberg-Aronson 2005 [18]	Badanie przeprowadzone w celu wykrycia osób z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w Malmö (Szwecja) w latach 1974-1992. Objęło 22 444 mężczyzn i 10902 kobiety (w tym odpowiednio 1212 i 376 chorych na POChP).	HR po przeliczeniach: stopień II POChP: 1,46 CI <sub>95%</sub> [1,31 – 1,62] stopień III POChP: 3,16 CI <sub>95%</sub> [2,24 – 4,47] stopień IV POChP: 4,58 CI <sub>95%</sub> [2,19 – 9,56]

Ze względu na charakterystykę modelu i uwzględnione stany, w podstawowym wariancie analizy uwzględniono wyniki badania Vaz Fragoso 2010 [28], natomiast do analizy wrażliwości (scenariusz 7) włączono wyniki badania Ekberg-Aronson 2005 [18]. W obu badaniach dokonano podziału pacjentów i oceny ich śmiertelności w zależności od stadium POChP. Przetestowano również wpływ na wyniki analizy uwzględnienia współczynników śmiertelności raportowanych w badaniu Sunyer 1998 [19] (scenariusz 8). O wiarygodności tego badania może świadczyć liczna próba, niemniej jednak wyniki prezentowane są w podziale względem płci, nie uwzględniono natomiast

zróznicowania śmiertelności w zależności od stadium POChP, przez co wyników badania nie uwzględniono w głównym wariancie.

### 3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W celu wyodrębnienia danych opisujących wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji medycznych zamieszczonych w bazie MEDLINE. Szczegółowy opis przeszukania jak również charakterystykę odrzuconych badań zamieszczono w aneksie do dokumentu (rozdz.12.2.2).

Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów związanych z zaawansowaniem POChP (zdefiniowanych poprzez poziom FEV<sub>1</sub> zgodnie z klasyfikacją GOLD) zaczerpnięto z publikacji Boros 2012 [22]. W publikacji opisane zostały wyniki epidemiologicznego, przekrojowego badania przeprowadzonego w populacji 9310 pacjentów z POChP. Badanie obejmowało zarówno mężczyzn, jak i kobiety w wieku powyżej 35 lat, ze stwierdzoną POChP o dowolnym stopniu ciężkości, leczonych w warunkach ambulatoryjnych oraz nie stosujących wcześniej tiotropium. Badanie jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Komplet wyników dostępny był dla 8537 osób (średni wiek 64,4 roku; 64% mężczyzn). W badaniu, 53,9% chorych charakteryzowało się umiarkowanym stadium POChP, 26,5% - ciężkim oraz 3,8% - bardzo ciężkim. U 15,7% chorych POChP było w stadium łagodnym. Zaostrzenia, zdefiniowane jako konieczność przyjmowania antybiotyków lub sterydoterapii w okresie poprzedzających 12 miesięcy, raportowano odpowiednio u 6677 oraz 3608 respondentów.

Uzyskane w badaniu wartości użyteczności (przeliczone na skalę 0–1) zamieszczono w poniższej tabeli. Z uwagi na brak danych, w przypadku zapalenia płuc przyjęto spadek użyteczności równy wielkości uzyskanej dla zaostrzenia. W analizie wrażliwości (scenariusz 9) rozważono również brak spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc (w wariancie tym założono, że u chorych występują jedynie umiarkowane zapalenia płuc, przy czym w wariancie tym równocześnie zmodyfikowano koszty leczenia zapalenia płuc – patrz rozdz. 3.7).

**Tabela 18.**  
Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
<b>Bezwzględne wartości użyteczności</b>	
50% < FEV <sub>1</sub> < 70% wartości należnej	0,6256 (SD=0,16447)
30% < FEV <sub>1</sub> < 50% wartości należnej	0,4456 (SD=0,16072)
FEV <sub>1</sub> < 30% wartości należnej	0,3205 (SD=0,17062)
<b>Spadku użyteczności</b>	
Zaostrzenie	0,076
Zapalenie płuc: Analiza podstawowa	0,076



Parametr	Wartość
Analiza wrażliwości (scenariusz 9)	0,000

## 3.5. Koszty

### 3.5.1. Koszty leków

#### 3.5.1.1. Relvar® (Fluticasoni furoas+Vilanterol)

Cenę zbytu netto preparatu Relvar® uzyskano od Zamawiającego. Zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [20], ceny preparatu Relvar® będą kształtować się w sposób przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 19).

W podstawowym wariancie analizy przyjęto założenie o finansowaniu preparatu Relvar® (92/22) w ramach istniejącej grupy limitowej 199.2. W analizie wrażliwości rozważono natomiast wariant utworzenia dla preparatu Relvar® (92/22) odrębnej grupy limitowej. Szczegółowe uzasadnienie przyporządkowania do grup zamieszczono w dokumencie analizy wpływu na budżet. [29]

Tabela 19.  
Relvar® (dawka 92/22 µg) – koszt preparatu

Wariant	LDD* w opakowaniu	Grupa limitowa	Cena hurtowa za LDD	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność NFZ	Odpłatność pacjenta
Analiza podstawowa (bez RSS)	30	199.2**	■	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (bez RSS, scenariusz 10)	30	000.1***	■	■	■	■	■
Analiza podstawowa (z RSS)	30	199.2**	■	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (z RSS, scenariusz 10)	30	000.1***	■	■	■	■	■

\* Limitowa Dawka Dobowa – dawka na podstawie której wyliczane są udziały w grupie, ceny detaliczne i limity finansowania leków

\*\* preparat włączony do grupy limitowej 199.2 (LDD wynosi 30) – analiza podstawowa

\*\*\* preparat tworzący nową grupę limitową – analiza wrażliwości

#### 3.5.1.2. 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. [30]

Wyznaczono średni koszt dawki refundowanych preparatów, ważony wielkością sprzedaży ich opakowań w okresie od stycznia do grudnia 2013 r. [31]

W przypadku preparatów zawierających flutykazonu propionian/salmeterol wykorzystano ceny opakowań, w których dawka leku jest równa lub jest wielokrotnością dawki 250+25 µg, co pozwoliło na oszacowanie średniego kosztu dawki 1000+100 µg.

Jedynym preparatem finansowanym obecnie ze środków publicznych zawierającym bromek tiotropium jest Spiriva®. We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach lek ten jest dostępny przy 30% odpłatności pacjenta. Jest również dostępny przy odpłatności na poziomie ryczałtu, lecz wyłącznie w przypadku ciężkiej postaci POChP, z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub> < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową.

W podstawowym wariancie analizy przyjęto odpłatność preparatu Spiriva® na poziomie 30% dla chorych w stadium umiarkowanego POChP oraz ryczałt w stadium ciężkiego i bardzo ciężkiego POChP. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których lek ten jest dostępny przy odpłatności ryczałtowej (scenariusz 11) lub 30% (scenariusz 12) niezależnie od stopnia ciężkości choroby.

Szczegóły oszacowań zostały zawarte w tabelach poniżej (Tabela 20, Tabela 21).

**Tabela 20.**  
Preparaty uwzględnione w analizie podstawowej

Preparat	Dawka	EAN	Cena detaliczna	Limit	Poziom odpłatności	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
<b>Fluticasoni propionas+Salmeterol</b>							
Asaris®	500+50 µg	5909991034894	128,82 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	3,20 zł
Salmex®	500+50 µg	5909991034931	128,82 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	3,20 zł
Seretide®	250+25 µg	5909990907113	177,14 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	51,52 zł
Seretide Dysk®	500+50 µg	5909990832620	167,03 zł	128,82 zł	ryczałt	125,62 zł	41,41 zł
<b>Tiotropii bromidum</b>							
Spiriva®	18 µg	5909990985111	140,62 zł	140,62 zł	30%	98,43 zł	42,19 zł
Spiriva®	18 µg	5909990985128	146,24 zł	140,62 zł	30%	98,43 zł	47,81 zł
Spiriva®	18 µg	5909990985111	140,62 zł	140,62 zł	ryczałt	137,42 zł	3,20 zł
Spiriva®	18 µg	5909990985128	146,24 zł	140,62 zł	ryczałt	137,42 zł	8,82 zł



Tabela 21.  
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	
				koszt NFZ	koszt pacjenta
<b>Fluticasoni propionas+Salmeterol</b>					
Asaris®	500+50 µg	590999103489 4	8589840		
Salmex®	500+50 µg	590999103493 1	10624143		
Seretide®	250+25 µg	590999090711 3	2280360	4,19 zł*	0,81 zł*
Seretide Dysk®	500+50 µg	590999083262 0	20179320		
<b>Tiotropii bromidum</b>					
Spiriva®	18 µg	590999098511 1	19118940		
Spiriva®	18 µg	590999098512 8	2745180	3,28 zł	1,43 zł
Spiriva®	18 µg	590999098511 1	19118940		
Spiriva®	18 µg	590999098512 8	2745180	4,58 zł	0,13 zł

\*cena za dawkę 1000/100 µg

Tabela 22.  
Średnia cena za dawkę TIO uwzględniona w analizie

Wariant analizy	Perspektywa	Średnia cena za dawkę TIO		
		Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP
Analiza podstawowa	NFZ	3,28 zł	4,58 zł	4,58 zł
	NFZ+Pacjent	4,71 zł	4,71 zł	4,71 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz 11)	NFZ	4,58 zł	4,58 zł	4,58 zł
	NFZ+Pacjent	4,71 zł	4,71 zł	4,71 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz 12)	NFZ	3,28 zł	3,28 zł	3,28 zł
	NFZ+Pacjent	4,71 zł	4,71 zł	4,71 zł

### 3.6. Koszty leczenia zaostrzeń

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

Odnaleziono 34 abstrakty, przy czym do dalszej analizy włączono trzy publikacje (Jahnz-Różyk 2008 [32], Jahnz-Różyk 2009 [16], Jahnz-Różyk 2011 [17]). W badaniach oceniano bezpośrednie i pośrednie koszty leczenia zaostrzeń POChP w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych. Do badania Jahnz-Różyk 2008 [32] włączono pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaostrzeniami POChP, w tym 39 pacjentów hospitalizowanych w klinice chorób płuc oraz 34 pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Stopień ciężkości POChP oceniano wg kryteriów GOLD, natomiast zaostrzenia podzielono według klasyfikacji Anthonisen. Do badania opisanego w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [16] włączono 196 pacjentów, przy czym 88 było leczonych w warunkach szpitalnych, a 108 w warunkach ambulatoryjnych. Badanie to miało charakter badania wieloośrodkowego obserwacyjnego i prospektywnego, a prowadzone było od lipca do listopada 2007 roku w 5 szpitalach o różnym stopniu referencyjności i 8 poradniach pneumonologicznych na terenie całego kraju. Publikacja Jahnz-Różyk 2009 stanowiła kontynuację badania opisanego w publikacji Jahnz-Różyk 2008. W artykule Jahnz-Różyk 2011 [17] oceniono bezpośrednie koszty leczenia POChP w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Oceny dokonano na podstawie kompilacji danych z dokumentacji chorych leczonych w 8 poradniach specjalistycznych oraz 5 szpitalach klinicznych w Polsce w latach 2007-2008. Koszty bezpośrednie liczone były metodą „z dołu do góry” na podstawie danych zebranych przez specjalistów chorób płuc w poradniach. Na podstawie danych pochodzących ze szpitali klinicznych (5 ośrodków) oszacowano średni koszt zaostrzenia leczonego w szpitalu.

Ostatecznie, w celu wyznaczenia kosztów leczenia zaostrzeń POChP, wykorzystano dane z publikacji Jahnz-Różyk 2009 [16], w której zaprezentowano koszty bezpośrednie dla pacjentów hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie oraz koszty pośrednie. Przy szacowaniu kosztów bezpośrednich dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie uwzględniono koszty dwóch wizyt specjalistycznych, koszty leków (stosowanych z powodu zaostrzenia choroby oraz z powodu wystąpienia chorób współistniejących) oraz koszty badań dodatkowych. W przypadku kosztów leczenia zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji dodatkowo oszacowano koszt doby hospitalizacji i tlenoterapii. Koszty pośrednie szacowano metodą kapitału ludzkiego z uwzględnieniem utraconych dni pracy.

Ze szczegółowej analizy danych kosztowych zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [17] wynika, iż z dużym prawdopodobieństwem występuje w niej błąd w raportowaniu kosztów zaostrzenia POChP u pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych. W publikacji występuje niespójność w procesie kalkulacji kosztów, gdyż wyszczególnione koszty leków i testów diagnostycznych oraz koszty wizyt lekarskich nie sumują się do wartości przypisanej jako koszt zaostrzenia POChP. Dodatkowo, całkowity koszt zaostrzenia nie jest równy iloczynowi liczby zaostrzeń choroby oraz kosztu jednego zaostrzenia (taki etap kalkulacji kosztów został przeprowadzony w przypadku szacowania kosztu zaostrzenia leczonego w szpitalu). Nie uzyskano od autora publikacji bardziej szczegółowych informacji, stąd też zdecydowano się na wykorzystanie danych z badania Jahnz-Różyk 2011 jedynie w analizie wrażliwości.

Koszty związane z leczeniem zaostrzeń POChP zawarte w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [16] przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z leczeniem zaostrzeń POChP (dane z publikacji Jahnz-Różyk 2009 [16])

Kategoria kosztowa	Szpital			Ambulatorium		
	Średnia	CI-	CI+	Średnia	CI-	CI+
<b>Bezpośredni koszt całkowity</b>	<b>5 548,10 zł</b>	<b>4 543,00 zł</b>	<b>6 502,30 zł</b>	<b>524,10 zł</b>	<b>434,30 zł</b>	<b>614,00 zł</b>
Antybiotykoterapia	232,90 zł	130,40 zł	335,30 zł	37,70 zł	32,10 zł	43,40 zł
Steroidoterapia ogólnoustrojowa	68,90 zł	46,60 zł	91,20 zł	2,10 zł	1,50 zł	2,70 zł
Mukolityki ogólnoustrojowe	13,80 zł	6,40 zł	21,10 zł	12,10 zł	10,20 zł	14,10 zł
Ksantyny	21,10 zł	9,50 zł	32,60 zł	7,30 zł	6,40 zł	8,20 zł
Leki podawane w nebulizacji	59,30 zł	45,60 zł	73,10 zł	36,80 zł	24,80 zł	48,90 zł
Leki podawane w inhalatorach MDI i DPI	55,00 zł	41,10 zł	68,90 zł	117,50 zł	102,00 zł	133,00 zł
Tlenoterapia	469,00 zł	340,20 zł	599,10 zł	nie podawano	nie podawano	nie podawano
Leki zleczone z powodu schorzeń współistniejących	14,80 zł	5,80 zł	23,70 zł	21,50 zł	16,60 zł	26,30 zł
Inne koszty	4 613,30 zł*	-	-	289,10 zł**	-	-
<b>Pośredni koszt całkowity</b>	<b>127,78 zł</b>	<b>110,10 zł</b>	<b>140,30 zł</b>	<b>100,56 zł</b>	<b>88,20 zł</b>	<b>138,70 zł</b>

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

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

Należy zaznaczyć, iż dane prezentowane w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [16] zbierane były w 2007 roku, w związku z tym przeskalowano za pomocą stopy inflacji CPI (*Consumer Price Index* – indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych) za lata 2008-2013 [33].

Dane kosztowe związane z leczeniem zaostrzeń POChP wykorzystane w analizie zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z leczeniem zaostrzeń POChP wykorzystane w analizie (przeskalowane wskaźnikiem CPI za lata 2008-2013)

Kategoria kosztowa	Szpital			Ambulatorium		
	Średnia	CI-	CI+	Średnia	CI-	CI+
<b>Bezpośredni koszt całkowity</b>	<b>6 699,68 zł</b>	<b>5 485,96 zł</b>	<b>7 851,93 zł</b>	<b>632,88 zł</b>	<b>524,44 zł</b>	<b>741,44 zł</b>
Antybiotykoterapia	281,24 zł	157,47 zł	404,90 zł	45,53 zł	38,76 zł	52,41 zł
Steroidoterapia ogólnoustrojowa	83,20 zł	56,27 zł	110,13 zł	2,54 zł	1,81 zł	3,26 zł
Mukolityki ogólnoustrojowe	16,66 zł	7,73 zł	25,48 zł	14,61 zł	12,32 zł	17,03 zł
Ksantyny	25,48 zł	11,47 zł	39,37 zł	8,82 zł	7,73 zł	9,90 zł
Leki podawane w nebulizacji	71,61 zł	55,06 zł	88,27 zł	44,44 zł	29,95 zł	59,05 zł

Kategoria kosztowa	Szpital			Ambulatorium		
	Średnia	CI-	CI+	Średnia	CI-	CI+
Leki podawane w inhalatorach MDI i DPI	66,42 zł	49,63 zł	83,20 zł	141,89 zł	123,17 zł	160,61 zł
Tlenoterapia	566,35 zł	410,81 zł	723,45 zł	nie podawano	nie podawano	nie podawano
Leki zlecone z powodu schorzeń współistniejących	17,87 zł	7,00 zł	28,62 zł	25,96 zł	20,05 zł	31,76 zł
Inne koszty	5 570,85 zł*	-	-	349,09 zł**	-	-
<b>Pośredni koszt całkowity</b>	<b>154,30 zł</b>	<b>132,95 zł</b>	<b>169,42 zł</b>	<b>121,43 zł</b>	<b>106,51 zł</b>	<b>167,49 zł</b>

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

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

W celu oszacowania średniego kosztu leczenia zaostrzeń POChP w podziale na stopień ciężkości (klasyfikacja według GOLD) skorzystano z danych zawartych w publikacji Jahnz-Rózyk 2009 [16], które zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 25).

**Tabela 25.**

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

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

Na podstawie powyższych danych możliwe było oszacowanie średniego kosztu związanego z zaostrzeniami POChP występującymi w poszczególnych stadiach ciężkości choroby ważonymi odsetkiem pacjentów leczonych w danym stadium w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnych. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 26).

**Tabela 26.**

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

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

W ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości (scenariusz 13) przeprowadzono oszacowania przy uwzględnieniu kosztów pośrednich leczenia zaostrzeń POChP. Szczegóły zawiera tabela poniżej (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Średni koszt zaostrzenia POChP, przy uwzględnieniu kosztów pośrednich choroby, w podziale na poszczególne stadia ciężkości choroby, analiza wrażliwości (scenariusz 13)

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

W analizie wrażliwości (scenariusz 14) przeprowadzono oszacowania przy wykorzystaniu kosztów bezpośrednich zaostrzeń zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [16], lecz bez rozróżnienia kosztów zaostrzeń w zależności od podziału na poszczególne stadia ciężkości POChP. Koszt zaostrzenia POChP oszacowano jako średni koszt leczenia pacjentów w szpitalu oraz w ambulatorium ważony odsetkiem chorych podejmujących poszczególne rodzaje leczenia. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 28.**  
Bezpośredni koszt leczenia zaostrzenia POChP, oszacowany na podstawie danych z publikacji Jahnz-Różyk 2009 [16], bez uwzględnienia podziału na stadia ciężkości choroby, analiza wrażliwości (scenariusz 14)

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

W jednym z wariantów analizy wrażliwości (scenariusz 15) testowano również oszacowania na podstawie kosztów leczenia zaostrzeń zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [17] (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Koszty leczenia zaostrzeń POChP zaczerpnięte z publikacji Jahnz-Różyk 2011 [17], analiza wrażliwości (scenariusz 15)

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

Kategoria kosztowa	Średni koszt
Całkowity koszt zaostrzenia (pacjent/rok)	1 183,09 zł

Na podstawie powyższych danych oraz przy uwzględnieniu odsetka pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych oraz szpitalnych zaczerpniętego z publikacji Jahnz-Różyk 2009 [16] (w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [17] nie raportowano takich danych) oszacowano średni koszt zaostrzenia POChP bez podziału na rodzaj podjętego leczenia (ambulatoryjne lub szpitalne). Z uwagi na fakt, iż dane wykorzystane w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [17] zostały zebrane w latach 2007-2008, przeskalowano je wskaźnikiem CPI za okres 2008-2013 (Tabela 30).

Tabela 30.

Koszt zaostrzenia POChP (przeskalowane wskaźnikiem CPI za okres 2008-2013) bez uwzględnienia rodzaju opieki medycznej na podstawie Jahnz-Różyk 2009 [16] oraz Jahnz-Różyk 2011 [17], analiza wrażliwości (scenariusz 15)

Kategoria kosztowa	Średni koszt
Zaostrzenie POChP	2 808,91 zł

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

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

W badaniach włączonych do analizy klinicznej (Stožek-Tutro 2014 [1]), występujące zapalenia płuc zaklasyfikowano w każdym z przypadków do poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE, *Serious Adverse Events*). W związku z powyższym, koszt leczenia ciężkiego zapalenia płuc wykorzystano w scenariuszu podstawowym analizy, natomiast w wariantcie analizy wrażliwości uwzględniono koszt leczenia umiarkowanego zapalenia płuc (scenariusz 9, w wariantcie tym równocześnie założono brak spadku użyteczności związanego z zapaleniem płuc – patrz rozdz. 3.4).

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

#### Umiarkowane zapalenie płuc

Zgodnie z wytycznymi leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc [34], u pacjentów stosuje się amoksycylinę lub amoksycylinę z kwasem klawulanowym, a czas terapii wynosi 7-10 dni.

Przyjęto w analizie, iż pacjenci, u których zdiagnozowano pozaszpitalne zapalenie płuc leczeni są amoksycyliną podawaną w dawce 1,5 g przez 8 dni, dodatkowo w trakcie terapii odbywają dwie wizyty u lekarza POZ. Koszt amoksycyliny oszacowano na podstawie danych zawartych w Obwieszczeniu 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. [35] Wyznaczono średni koszt jednostki substancji czynnej zawartej w refundowanych opakowaniach preparatów zawierających wyłącznie amoksyycylinę, ważony wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań w okresie od stycznia do grudnia 2013 r. [31] Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
**Koszt dziennej dawki amoksyycyliny**

Substancja czynna	DDD	Koszt dawki dziennej NFZ	Koszt dawki dziennej pacjent	Czas terapii	Koszt terapii NFZ	Koszt terapii pacjent	Koszt łączny NFZ+pacjent
amoksyycylina	1,5g	1,19 zł	0,36 zł	8	9,54 zł	2,91 zł	12,45 zł

Korzystając z danych zawartych w sprawozdaniu z działalności NFZ za 2013 rok [36] oszacowano liczbę osób objętych opieką lekarza POZ przy uwzględnieniu czynników mających wpływ na wysokość otrzymywanej stawki kapitacyjnej, a więc odsetka pacjentów w podziale na grupy wiekowe oraz mnożnika stawki kapitacyjnej. Z powodu rozbieżności w zakresie grup wiekowych dla danych zamieszczonych w sprawozdaniu NFZ oraz danych dotyczących wysokości mnożnika stawki kapitacyjnej obowiązującej w 2014 roku [37] przyjęto założenie, iż dla grupy wiekowej 7-65 lat wysokość mnożnika wynosi 1. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ, wysokość stawki kapitacyjnej przyjęto na poziomie 96 zł [37]. Średnią ważoną stawkę kapitacyjną obowiązującą w 2014 roku obliczono jako sumę iloczynów odsetka pacjentów z danej grupy wiekowej, mnożnika stawki kapitacyjnej obowiązującego w danej grupie wiekowej oraz wysokości obowiązującej w 2014 roku stawki kapitacyjnej. Obliczenia wysokości średniej ważonej stawki kapitacyjnej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
**Średnia ważona stawka kapitacyjna**

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

Średni koszt wizyty pacjenta u lekarza POZ obliczono ostatecznie, jako iloraz średniej ważonej stawki kapitacyjnej oraz średniej liczby wizyt przypadającej na pacjenta, będącej ilorzem sumarycznej liczby



wizyt u lekarzy POZ w 2013 roku oraz liczby osób objętych opieką lekarza POZ w 2013 roku. Wyniki obliczeń zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
**Średni koszt wizyty u lekarza POZ**

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

Przyjęty w analizie koszt wizyt u lekarza POZ pacjentów z rozpoznany umiarkowanym zapaleniem płuc został zaprezentowany poniżej (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
**Koszt wizyt u lekarza POZ pacjenta ze zdiagnozowanym umiarkowanym zapaleniem płuc**

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

### **Ciężkie zapalenie płuc**

W analizie przyjęto, iż koszt ciężkiego zapalenia płuc odpowiada wycenie grupy JGP: D47 – Zapalenie płuc z powikłaniami [38]. Założono, iż ciężkie zapalenie płuc występuje z powikłaniami, stąd też w analizie kosztów nie uwzględniono wyceny grupy JGP: D48 – Zapalenie płuc bez powikłań. Szczegóły oszacowania kosztów leczenia pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
**Koszt terapii ciężkiego zapalenia płuc**

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

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

**Tabela 36.**  
**Koszt powikłań POChP – zapalenie płuc**

Wariant	Kosz NFZ	Koszt pacjent	Koszt łączny NFZ + pacjent	Uwagi
Analiza podstawowa	1 924,00 zł	-	1 924,00 zł	Ciężkie
Analiza wrażliwości (scenariusz 9)	81,66 zł	2,68 zł	84,34 zł	Umiarkowane

## 4. WALIDACJA

### 4.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono analizę kodu zastosowanego w modelu pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione. Wartości testowane w ramach walidacji wewnętrznej wraz z wynikami zestawiono tabelarycznie w aneksie (rozdz. 12.1).

### 4.2. Walidacja konwergencji

Na potrzeby oceny konwergencji niniejszego modelu z innymi opublikowanymi modelami przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach MEDLINE (przez PubMed). Szczegółowe zestawienie odnalezionych badań przedstawiono w aneksie (rozdz. 12.2.1).

Do przeprowadzenia walidacji konwergencji wybrano modele, charakteryzujące się zgodnością populacji oraz co najmniej jednej interwencji z analizowanymi w niniejszym opracowaniu. Jednym z raportowanych punktów końcowych w modelu musiało być QALY w celu porównania z wynikami niniejszego modelu. Zestawiono również wyniki związane z występowaniem zaostrzeń. Nie porównywano kosztów z uwagi na różnice w systemie opieki zdrowotnej i wycenie świadczeń.

W publikacji Oba 2009 [39] zaprezentowano wyniki dla porównania terapii flutykazonem, salmeterolem, terapią łączoną (flutykazonu propionian/salmeterol) oraz placebo. Przyjęto cykl modelu równy 3 miesiące, natomiast wyniki zaprezentowano w 3-letnim horyzoncie czasowym. Model skonstruowany został jako model Markowa obejmujący 4 stany: stabilną chorobę, zaostrzenie wymagające wizyty lekarskiej, zaostrzenie wymagające hospitalizacji oraz zgon. Populację modelu stanowili pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP, z czego 76% stanowili mężczyźni, 43% osób było palaczami, oraz charakteryzowali się następującymi parametrami:

- średni wiek: 65 (SD: 8,3) lat,
- poziom FEV1 przed podaniem bronchodylatora: 1,1 (SD: 0,4) l,
- wartość FEV1 w odniesieniu do wartości należnej: 44,0% (SD: 12,4%),
- bazowy współczynnik SRGQ: 49,3 (17,1).

Współczynniki efektywności w modelu Oba 2009 [39] zaczerpnięto z badania TORCH.

**Tabela 37.**  
Wartość QALY opisane w publikacji Oba 2009 [39]

Interwencja	Horyzont czasowy	QALY	
		Oba 2009 [39]	Wyniki analizy*
FP/SAL	3 lata	1,5775	0,9747

\* Po wprowadzeniu charakterystyk początkowych kohorty, horyzontu czasowego oraz dyskontowania jak w modelu Oba 2009 [39]

Zaistniałe różnice w wynikach modelu mogą mieć związek z odmienną konstrukcją modelu (w tym znaczną różnicą w długości cyklu – 3 mies. vs. 1 rok), oraz odmiennymi parametrami populacyjnymi, takimi jak śmiertelność.

W publikacji Spencer 2005 [40] opisano model Markowa oparty o 4 stany: łagodne ( $FEV_1 \geq 50\%$ ), umiarkowane ( $FEV_1$  35-49%), ciężkie POChP ( $FEV_1 < 35\%$ ) oraz zgon. W każdym ze stanów rozpatrywano dodatkowo występowanie zaostrzeń (z podziałem na umiarkowane i ciężkie). Długość cyklu w modelu wynosiła 3 miesiące, maksymalny horyzont czasowy to 25 lat. Średni wiek pacjentów 63,5 roku, średnie  $FEV_1$  wynosi 1375,2 ml, natomiast należna wartość  $FEV_1$  to 3135,1 ml. Zarówno koszty, jak i efekty zdrowotne dyskontowano 5% stopą.

**Tabela 38.**  
Wartość QALY opisane w publikacji Spencer 2005 [39]

Interwencja	Horyzont czasowy	QALY		
		Spencer 2005 [40] (brak wpływu leczenia na śmiertelność)	Spencer 2005 [40] (wpływ leczenia na śmiertelność)	Wyniki analizy*
FP/SAL	25 lat	4,21 $CI_{95\%}$ [3,68; 4,72]	6,07 $CI_{95\%}$ [3,89; 7,77]	2,81 $CI_{95\%}$ [1,22; 5,32]

\* Po wprowadzeniu charakterystyk początkowych kohorty, horyzontu czasowego oraz dyskontowania jak w modelu Spencer 2005 [40]

Różnice w wynikach prawdopodobnie wynikają m.in. z różnic w populacji (populacja modelu Spencer 2005 obejmuje wszystkich chorych z POChP, w tym również łagodne stadium) oraz konstrukcji modelu.

Długość cyklu modelu Markowa opisanego w publikacji Price 2013 [41] wynosiła 3 miesiące, natomiast horyzont czasowy był równy 3 lata (przeprowadzono również analizę dla 5-letniego i dożywotniego horyzontu czasowego). Celem analizy było porównanie indakaterolu z tiotropium i salmeterolem. Struktura modelu składała się z 4 stanów zależnych od stopnia ciężkości POChP (łagodne, umiarkowane, ciężkie, bardzo ciężkie). W każdym ze stanów mogły występować zaostrzenia, które podzielono dodatkowo na zaostrzenia ciężkie i pozostałe. Średni wiek chorych wynosił 63,6 roku, 62,8% stanowili mężczyźni. Zarówno koszty, jak i efekty zdrowotne dyskontowano 3,5% stopą. W trakcie wykonywania walidacji, początkowy rozkład kohorty przyjęto analogicznie jak dla grupy leczonej tiotropium, przy czym ze względu na konstrukcję niniejszego modelu, odsetek pacjentów ze stanu 'łagodne POChP' (1,4%) dołączono do stanu 'umiarkowane POChP' (36,7%), natomiast z 'bardzo ciężkie POChP' (11,7%) - do stanu 'ciężkie POChP' (50,2%).

**Tabela 39.**  
Wartość QALY opisane w publikacji Price 2013 [41]

Interwencja	Horyzont czasowy	QALY	
		Price 2013 [41]	Wyniki analizy
TIO	3 lata	2,15	1,15
	5 lat	3,34	1,73
	dożywotni	7,80	3,48

Różnice w rezultatach mogą wynikać z niedopasowania populacji – w modelu Price 2013 [41] analizowano pacjentów we wszystkich stadiach zaawansowania POChP, podczas gdy do niniejszej analizy nie włączano chorych w stadium łagodnym.

Analogiczną analizę jak opisana powyżej przeprowadzono dla populacji niemieckiej w publikacji Price 2011 [42] (w Price 2013 [41] opisano analizę przeprowadzoną w populacji Wielkiej Brytanii).

**Tabela 40.**  
Wartość QALY opisane w publikacji Price 2011 [42]

Interwencja	Horyzont czasowy	QALY	
		Price 2011 [42]	Wyniki analizy
TIO	3 lata	2,12	1,16

**Tabela 41.**  
Lata życia opisane w publikacji Price 2011 [42]

Interwencja	Horyzont czasowy	LY	
		Price 2011 [42]	Wyniki analizy
TIO	3 lata	2,70	2,61

Model opisany w publikacji Oostenbrink 2005 [43] skonstruowano w postaci modelu Markowa z rocznym horyzontem czasowym. Długość 1. cyklu modelu wynosiła 8 dni, a każdego następnego 1 miesiąc. W modelu rozważano stany związane z zaawansowaniem choroby (umiarkowane, ciężkie i bardzo ciężkie POChP – zgodnie z klasyfikacją GOLD) oraz zaostrzeniami (z podziałem na ciężkie i pozostałe zaostrzenia). W modelu nie uwzględniono stanu związanego ze zgonem. Założono natomiast, że 25% pacjentów rozpoczyna w stanie 'umiarkowane POChP', 50% w stanie 'ciężkie POChP' oraz 25% w stanie 'bardzo ciężkie POChP'. W publikacji nie podano szczegółowych charakterystyk początkowych kohorty. Podczas wykonywania walidacji nie modyfikowano więc charakterystyk analizy, co może wpłynąć na niedokładność wyników.

**Tabela 42.**  
Wartość QALY opisane w publikacji Oostenbrink 2005 [43]

Interwencja	Horyzont czasowy	QALY	
		Oostenbrink 2005 [43]	Wyniki analizy
TIO	1 rok	0,70 CI <sub>95%</sub> [0,63; 0,77]	0,41 CI <sub>95%</sub> [0,26; 0,58]

**Tabela 43.**  
Liczba zaostrzeń opisana w publikacji Oostenbrink 2005 [43]

Interwencja	Horyzont czasowy	Średnia liczba zaostrzeń	
		Oostenbrink 2005 [43]	Wyniki analizy
TIO	1 rok	0,85	1,58

W modelu Oostenbrink 2005 [43] nie opisano szczegółowo charakterystyk wejściowych populacji, wobec czego porównanie populacji było niemożliwe. Z całą pewnością konstrukcja modelu, w tym przyjęta długość cyklu mogą wpływać na wyniki, w tak krótkim horyzoncie czasowym. Ponadto, niniejsza analiza nie przewiduje włączania chorych rozpoczynających leczenie w stanie bardzo ciężkiego POChP, podczas gdy w modelu Oostenbrink 2005 25% chorych rozpoczyna w tym właśnie stanie. Podczas wykonywania walidacji, w początkowym rozkładzie kohorty, osoby te umieszczono w stanie 'ciężkie POChP'.

5-letni model Markowa opisany w publikacji Rutten-van Molken 2007 [44] oparto na stanach związanych z zaawansowaniem choroby poczynając od umiarkowanego stadium poprzez ciężkie i bardzo ciężkie (zgodnie z klasyfikacją GOLD). W każdym z wymienionych stanów mogły dodatkowo występować zaostrzenia. Prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów zostały określone oddzielnie dla pierwszego cyklu, dla cykli w pierwszym roku, oraz dla lat 2-5. W początkowym rozkładzie kohorty 55,2% chorych było w stanie umiarkowanego POChP, 34,9% ciężkiego, natomiast 9,9% bardzo ciężkiego. Długość 1. cyklu modelu wynosiła 8 dni, a każdego następnego 1 miesiąc. Podczas wykonywania walidacji, ze względu na konstrukcję niniejszego modelu, w początkowych ustawieniach chorych ze stanu 'bardzo ciężkie POChP' umieszczono w stanie 'ciężkie POChP'.

**Tabela 44.**  
Wartość QALY opisane w publikacji Rutten-van Molken [44]

Interwencja	Horyzont czasowy	QALY	
		Rutten-van Molken 2007 [44]	Wyniki analizy
TIO	5 lat	3,15	1,85

**Tabela 45.**  
Lata życia opisane w publikacji Rutten-van Molken [44]

Interwencja	Horyzont czasowy	LY	
		Rutten-van Molken 2007 [44]	Wyniki analizy
TIO	5 lat	4,19	4,03

**Tabela 46.**  
Zaostrzenia opisane w publikacji Rutten-van Molken [44]

Interwencja	Horyzont czasowy	Średnia liczba zaostrzeń	
		Rutten-van Molken 2007 [44]	Wyniki analizy
TIO	5 lat	3,50	7,69

Model opisany w publikacji Gani 2010 [45] obejmował 3 stany: łagodne POChP ( $FEV_1$  50-80% wartości należnej), umiarkowane POChP ( $FEV_1$  30-49% wartości należnej) oraz ciężkie POChP ( $FEV_1$  <30% wartości należnej). W każdym ze stanów mogły dodatkowo występować zaostrzenia (z podziałem na ciężkie oraz pozostałe). W modelu nie uwzględniono śmiertelności. Długość pierwszego cyklu była równa 8 dni, drugiego 22 dni i każdego następnego 1 miesiąc, horyzont czasowy analizy wynosił 1 rok. Zaostrzenie definiowano jako złożone objawy oddechowe trwające co najmniej trzy dni. Stopień ciężkości zaostrzenia oparto na ocenie lekarza. W publikacji nie podano charakterystyk wejściowych kohorty.

**Tabela 47.**  
Wartość QALY opisane w publikacji Gani 2010 [45]

Interwencja	Horyzont czasowy	QALY	
		Gani 2010 [45]	Wyniki analizy
TIO	1 rok	0,744	0,451

W publikacji Earnshaw 2009 [46] przedstawiono analizę kosztów-użyteczności terapii łączonej (flutykazon propionate/salmeterol (500/50 µg)) w porównaniu do monoterapii powyższymi substancjami. Model oparto na trzech stanach zaawansowania POChP: umiarkowane POChP ( $FEV_1$  50-60% wartości należnej), ciężkie POChP ( $FEV_1$  30-50% wartości należnej) oraz bardzo ciężkie POChP ( $FEV_1$  <30% wartości należnej) z możliwymi zaostrzeniami w każdym ze stanów. Rozważano dożywotni horyzont czasowy modelu oraz przyjęto roczną długość cyklu. Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano 3% stopą. W publikacji nie podano charakterystyk początkowych, ani rozkładu początkowego kohorty modelu. Wobec powyższego, podczas wykonywania walidacji nie modyfikowano ustawień analizy.



Tabela 48.  
Wartość QALY opisane w publikacji Earnshaw 2010 [46]

Interwencja	Horyzont czasowy	QALY	
		Earnshaw 2009 [46]	Wyniki analizy
FP/SAL	dożywotni	7,42	3,75

Tabela 49.  
Lata życia opisane w publikacji Earnshaw 2010 [46]

Interwencja	Horyzont czasowy	LY	
		Earnshaw 2009 [46]	Wyniki analizy
FP/SAL	dożywotni	10,9	9,27

Tabela 50.  
Zaostrzenia opisane w publikacji Earnshaw 2010 [46]

Interwencja	Horyzont czasowy	Średnia liczba zaostrzeń	
		Earnshaw 2009 [46]	Wyniki analizy
FP/SAL	dożywotni	9,15	21,14

We wszystkich ww. publikacjach raportowane wyniki QALY były niższe niż wyniki niniejszego modelu. Po analizie danych wejściowych odnotowano, że – poza pewnymi różnicami w badanych populacjach – w przeprowadzonej analizie przyjęto użyteczności stanów zdrowia zgodnie z polskim badaniem jakości życia. Stosunkowo niskie użyteczności poszczególnych stanów, jak również wysoki spadek użyteczności związany z zaostrzeniem występujące w polskiej populacji, mogą być jedną z głównych przyczyn różnic. Szczególnie widoczne jest to biorąc pod uwagę publikacje, w których jednym z wyników były lata życia (niemodyfikowane jakością). Widać wówczas wyraźnie, że wyniki niniejszej analizy nie odbiegają znacząco od wyników pozostałych modeli. Poniżej (Tabela 51) zestawiono wartości użyteczności raportowane w badaniach. Zauważyć można również, że w niniejszym modelu chorzy częściej doświadczają zaostrzeń.

Tabela 51.  
Zestawienie wartości użyteczności stanów zdrowia

Model	Umiarkowane POChP*	Ciężkie POChP*	Bardzo ciężkie POChP*
Niniejsza analiza	0,6256	0,4456	0,3205
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 0,076		
Spencer 2005 [40]	0,81	0,72	0,67
	Mniejsze zaostrzenie: 0,72, Większe zaostrzenie: 0,519	Mniejsze zaostrzenie: 0,658, Większe zaostrzenie: 0,447	Mniejsze zaostrzenie: 0,475, Większe zaostrzenie: 0,408
Price 2013 [41]	0,80	0,77	0,74
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 0,01 (niepoważne zaostrzenie), 0,042 (poważne zaostrzenie)		

Model	Umiarkowane POChP*	Ciężkie POChP*	Bardzo ciężkie POChP*
<b>Price 2011 [42]</b>	Na podstawie badań klinicznych: 0,80 Na podstawie literatury: 0,73	Na podstawie badań klinicznych: 0,77 Na podstawie literatury: 0,74	Na podstawie badań klinicznych: 0,74 Na podstawie literatury: 0,52
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 0,01 (niepoważne zaostrzenie), 0,08 (poważne zaostrzenie)		
<b>Oostenbrink 2005 [43]</b>	0,755	0,748	0,549
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 15% (niepoważne zaostrzenie), 50% (poważne zaostrzenie)		
<b>Rutten-van Molken 2007 [44]</b>	0,809	0,762	0,655
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 15% (niepoważne zaostrzenie), 50% (poważne zaostrzenie)		
<b>Gani 2010 [45]</b>	0,787	0,750	0,647
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 15% (niepoważne zaostrzenie), 50% (poważne zaostrzenie)		
<b>Earnshaw 2009 [46]</b>	0,755	0,748	0,549
	Spadek użyteczności w przypadku zaostrzenia: 15% (niepoważne zaostrzenie), 50% (poważne zaostrzenie)		

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

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

### 4.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano (w sposób niesystematyczny) bazę MEDLINE (przez PubMed) pod kątem odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Odnaleziono 1 badanie, którego wyniki zestawiono z wynikami analizy.

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

**Tabela 52.**

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

	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP
<b>Magda 2010 [47]</b>	0,85	1,34
<b>Wyniki analizy</b>	0,90-1,11*	1,33-1,59*

\* zróżnicowane wyniki w zależności od terapii

## 5. WYNIKI

### 5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,3175 dla FF/VI (92/22), 4,2282 dla FF/SAL (1000/100), 4,1937 dla TIO (10). Oszacowane różnice w QALY między analizowaną interwencją a komparatorami wynoszą: 0,0893 dla FF/SAL (1000/100), 0,1237 dla TIO (10).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania FF/VI (92/22) oraz FF/SAL (1000/100), TIO (10) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.  
Wyniki oceny klinicznej

Lek	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	FF/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	TIO (10) Średnia [CI95%]
<b>QALY – wartość średnia [CI95%]</b>			
<b>Wartości bezwzględne</b>	4,3175 [2,9732; 5,8596]	4,2282 [2,8817; 5,6651]	4,1937 [2,7898; 5,7868]
<b>Różnica względem FF/VI (92/22)</b>	–	0,0893 [-0,3333; 0,9293]	0,1237 [-0,3580; 0,7918]

### 5.2. Wyniki analizy podstawowej

#### 5.2.1. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FF/SAL (1000/100) wynosi 60 178,96 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FF/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FF/SAL (1000/100) wynosi ██████ zł. Średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 63 790,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a TIO (10) wynosi ██████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FF/SAL (1000/100) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast FF/SAL (1000/100) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast TIO (10) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 54).

**Tabela 54.**  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki) ██████

Kategoria	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	FF/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]	TIO (10) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	██████	15 382,19 [14 527,43; 16 317,27]	██████	14 482,87 [13 648,87; 15 392,26]	██████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	39 260,80 [12 509,40; 68 743,35]	44 672,95 [38 740,40; 51 348,03]	-5 412,15 [-32 582,93; 22 543,04]	49 295,53 [12 566,09; 104 623,62]	-10 034,74 [-50 536,35; 14 003,96]
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	61,02 [2,72; 250,86]	123,82 [110,45; 138,04]	-62,79 [-126,72; 122,53]	11,71 [0,43; 527,11]	49,32 [-415,51; 138,39]
Koszty całkowite (zł)	██████	60 178,96 [53 945,62; 67 420,33]	██████	63 790,11 [27 558,39; 119 370,00]	██████
QALY	4,3175 [2,9732; 5,8596]	4,2282 [2,8817; 5,6651]	0,0893 [-0,3333; 0,9293]	4,1937 [2,7898; 5,7868]	0,1237 [-0,3580; 0,7918]
ICUR (QALY) (zł)			dominuje		dominuje
Cena zbytu netto FF/VI (92/22) (zł)			██████		
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			██████		██████

████████████████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FF/SAL (1000/100) wynosi 60 178,96 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FF/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FF/SAL (1000/100) wynosi ██████ zł. Średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 63 790,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od

terapii TIO (10). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a TIO (10) wynosi ██████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FF/SAL (1000/100) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast FF/SAL (1000/100) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast TIO (10) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████ zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki) ██████

Kategoria	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	FF/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]	TIO (10) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	████████	15 382,19 [14 527,43; 16 317,27]	████████	14 482,87 [13 648,87; 15 392,26]	████████
Koszty leczenia zaostreżeń (zł)	39 260,80 [12 509,40; 68 743,35]	44 672,95 [38 740,40; 51 348,03]	-5 412,15 [-32 582,93; 22 543,04]	49 295,53 [12 566,09; 104 623,62]	-10 034,74 [-50 536,35; 14 003,96]
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	61,02 [2,72; 250,86]	123,82 [110,45; 138,04]	-62,79 [-126,72; 122,53]	11,71 [0,43; 527,11]	49,32 [-415,51; 138,39]
Koszty całkowite (zł)	████████	60 178,96 [53 945,62; 67 420,33]	████████	63 790,11 [27 558,39; 119 370,00]	████████
QALY	4,3175 [2,9732; 5,8596]	4,2282 [2,8817; 5,6651]	0,0893 [-0,3333; 0,9293]	4,1937 [2,7898; 5,7868]	0,1237 [-0,3580; 0,7918]
ICUR (QALY) (zł)			dominuje		dominuje
Cena zbytu netto FF/VI (92/22) (zł)			████████		
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			████████		████████

## 5.2.2. Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

████████████████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FF/SAL (1000/100) wynosi 57 681,75 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FF/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FF/SAL (1000/100) wynosi ██████████ zł. Średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 592,22 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a TIO (10) wynosi ██████████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) zarówno w porównaniu z FF/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ limitem finansowania ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast interwencji alternatywnej (FP/SAL (1000/100) lub TIO (10)) nie jest możliwa do wyznaczenia.

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

Tabela 56.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego ██████████

Kategoria	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	FF/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]	TIO (10) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	██████████	12 884,98 [12 168,98; 13 668,25]	██████████	12 284,98 [11 515,07; 13 103,96]	██████████
Koszty leczenia zaostrzeń (zł)	39 260,80 [12 509,40; 68 743,35]	44 672,95 [38 740,40; 51 348,03]	-5 412,15 [-32 582,93; 22 543,04]	49 295,53 [12 566,09; 104 623,62]	-10 034,74 [-50 536,35; 14 003,96]
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	61,02 [2,72; 250,86]	123,82 [110,45; 138,04]	-62,79 [-126,72; 122,53]	11,71 [0,43; 527,11]	49,32 [-415,51; 138,39]
Koszty całkowite (zł)	██████████	57 681,75 [51 476,66; 64 866,66]	██████████	61 592,22 [25 166,50; 117 300,51]	██████████
QALY	4,3175 [2,9732; 5,8596]	4,2282 [2,8817; 5,6651]	0,0893 [-0,3333; 0,9293]	4,1937 [2,7898; 5,7868]	0,1237 [-0,3580; 0,7918]
ICUR (QALY) (zł)			dominuje		dominuje
Cena zbytu netto FF/VI (92/22) (zł)			██████████		
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			Nie istnieje*		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 FF/SAL (1000/100) wynosi 57 681,75 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FF/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FF/SAL (1000/100) wynosi ██████████ zł. Średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 592,22 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a TIO (10) wynosi ██████████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) zarówno w porównaniu z FF/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ limitem finansowania ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast interwencji alternatywnej (FP/SAL (1000/100) lub TIO (10)) nie jest możliwa do wyznaczenia.

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

Tabela 57.  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego ██████████

Kategoria	FF/VI (92/22) Średnia [CI95%]	FF/SAL (1000/100) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]	TIO (10) Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	██████████	12 884,98 [12 168,98; 13 668,25]	██████████	12 284,98 [11 515,07; 13 103,96]	██████████
Koszty leczenia zaostżeń (zł)	39 260,80 [12 509,40; 68 743,35]	44 672,95 [38 740,40; 51 348,03]	-5 412,15 [-32 582,93; 22 543,04]	49 295,53 [12 566,09; 104 623,62]	-10 034,74 [-50 536,35; 14 003,96]
Koszty leczenia zapalenia płuc (zł)	61,02 [2,72; 250,86]	123,82 [110,45; 138,04]	-62,79 [-126,72; 122,53]	11,71 [0,43; 527,11]	49,32 [-415,51; 138,39]
Koszty całkowite (zł)	██████████	57 681,75 [51 476,66; 64 866,66]	██████████	61 592,22 [25 166,50; 117 300,51]	██████████
QALY	4,3175 [2,9732; 5,8596]	4,2282 [2,8817; 5,6651]	0,0893 [-0,3333; 0,9293]	4,1937 [2,7898; 5,7868]	0,1237 [-0,3580; 0,7918]
ICUR (QALY) (zł)			dominuje		dominuje
Cena zbytu netto FF/VI (92/22) (zł)			██████████		
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			Nie istnieje*		Nie istnieje*

\* Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

## 5.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

### 5.3.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 58.  
Scenariusze analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 1	Charakterystyki początkowe pacjentów w oparciu o badanie Boros 2012 [22]	Wiek: 64,41 Odsetek mężczyzn: 64%	Charakterystyki początkowe pacjentów w oparciu o średnią z badań RCT włączonych do analizy klinicznej	Wiek: 63,57 Odsetek mężczyzn: 74,9%	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych
Scenariusz 2	Rozkład kohorty pomiędzy stany z umiarkowanym i ciężkim POChP zgodnie z charakterystykami chorych włączonych do badania Boros 2012 [22]	Stan umiarkowany: 67% Stan ciężki: 33%	Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanie z umiarkowanym POChP	Stan umiarkowany: 100% Stan ciężki: 0%	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy
Scenariusz 3			Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanie z ciężkim POChP	Stan umiarkowany: 0% Stan ciężki: 100%	
Scenariusz 4	Dane dotyczące początkowego odsetka pacjentów z zaostrzeniem zaczerpnięte z badania ECLIPSE	Stan bez zaostrzeń: 52,4% Stan z zaostrzeniami: 47,6%	Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanach bez historii zaostrzeń	Stan bez zaostrzeń: 100% Stan z zaostrzeniami: 0%	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy
Scenariusz 5			Wszyscy pacjenci rozpoczynają symulację w stanach z historią zaostrzeń	Stan bez zaostrzeń: 0% Stan z zaostrzeniami: 100%	
Scenariusz 6	Źródło danych o początkowej zmianie średniej wartości FEV <sub>1</sub> : badanie Agusti 2013 [25]	Początkowa zmiana FEV <sub>1</sub> : 130 ml	Źródło danych o początkowej zmianie średniej wartości FEV <sub>1</sub> : badanie HZC 115805 [26]	Początkowa zmiana FEV <sub>1</sub> : 117 ml	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 7	Źródło danych o śmiertelności w populacji chorych na POChP: Vaz Fragosso 2010 [28]	SMR stadium umiarkowane: 1,31 CI95% [1,08 - 1,59] stadium ciężkie/b. ciężkie: 2,24 CI95% [1,65 - 3,03]	Źródło danych o śmiertelności w populacji chorych na POChP: Ekberg 2005 [18]	HR po przeliczeniach: stadium umiarkowane: 1,46 CI <sub>95%</sub> [1,31 – 1,62] stadium ciężkie 3,16 CI <sub>95%</sub> [2,24 – 4,47] stadium b. ciężkie: 4,58 CI <sub>95%</sub> [2,19 – 9,56]	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych
Scenariusz 8			Źródło danych o śmiertelności w populacji chorych na POChP: Sunyer 1998 [19]	SMR: Kobiety: 2,85 CI95% [2,69;3,09] Mężczyźni: 2,55 CI95% [2,47;2,62]	
Scenariusz 9	Uwzględnienie kosztów leczenia ciężkiego zapalenia płuc oraz założenia o spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc równego spadkowi użyteczności dla zaostżenia	Koszt leczenia zapalenia płuc: 1 924,00 zł (z obu perspektyw) Spadek użyteczności w przypadku zapalenia płuc: 0,076	Uwzględnienie kosztów leczenia umiarkowanego zapalenia płuc oraz założenia o braku spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc	Koszt leczenia zapalenia płuc: 83,21 zł (z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta) lub 80,30 zł (z perspektywy płatnika publicznego) Spadek użyteczności w przypadku zapalenia płuc: brak	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy
Scenariusz 10	Wspólna grupa limitowa	Grupa limitowa: 199.2 – Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Relvar <sup>®</sup> Ellipta <sup>®</sup>	Odrębna grupa limitowa dla preparatu Relvar <sup>®</sup> Ellipta <sup>®</sup>	Preparaty o zbliżonym działaniu do analizowanej interwencji są finansowane w ramach istniejącej grupy limitowej. Niemniej rozważono możliwość, aby preparat Relvar <sup>®</sup> Ellipta <sup>®</sup> był finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej.
Scenariusz 11	Przyjęcie poziomu odpłatności preparatu Spiriva <sup>®</sup> na poziomie ryczałtu w przypadku chorych w stadium ciężkim i bardzo ciężkim, natomiast 30% w przypadku chorych w stadium umiarkowanym.	Poziom odpłatności preparatu Spiriva <sup>®</sup> : Stadium umiarkowane: 30% Stadium ciężkie: ryczałt Stadium b. ciężkie: ryczałt	Przyjęcie poziomu odpłatności preparatu Spiriva <sup>®</sup> na poziomie ryczałtu niezależnie od stadium choroby	Poziom odpłatności preparatu Spiriva <sup>®</sup> : Stadium umiarkowane: ryczałt Stadium ciężkie: ryczałt Stadium b. ciężkie: ryczałt	Bromek tiotropium jest finansowany ze środków publicznych przy odpłatności ryczałtowej lub 30% w zależności od stanu pacjenta. W scenariuszach testowane są skrajne możliwości.
Scenariusz 12			Przyjęcie poziomu odpłatności preparatu Spiriva <sup>®</sup> na poziomie 30%	Poziom odpłatności preparatu Spiriva <sup>®</sup> : Stadium umiarkowane: 30% Stadium ciężkie: 30% Stadium b. ciężkie: 30%	

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 13			Wykorzystanie zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich kosztów leczenia zaostrzeń (Jahnz-Różyk 2009 [16])	Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 2865,74 zł Stadium ciężkie: 3595,26 zł Stadium b. ciężkie: 5375,27 zł	Ze względu na fakt, że oszacowanie kosztów było obciążone dużą niepewnością, testowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych źródeł danych lub metodologii.
Scenariusz 14	Wykorzystanie wyłącznie kosztów bezpośrednich zaostrzeń z podziałem na stopnie ciężkości POChP (Jahnz-Różyk 2009 [16])	Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 2732,93 zł Stadium ciężkie: 3458,51 zł Stadium b. ciężkie: 5228,94 zł	Wykorzystanie kosztu leczenia zaostrzeń bez podziału względem stopnia ciężkości choroby (Jahnz-Różyk 2009 [16])	Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 3356,75 zł Stadium ciężkie: 3356,75 zł Stadium b. ciężkie: 3356,75 zł	
Scenariusz 15			Wykorzystanie kosztu leczenia zaostrzeń na podstawie wyników publikacji Jahnz-Różyk 2011 [17] (dane o obniżonej wiarygodności)	Koszt leczenia zaostrzenia: Stadium umiarkowane: 2808,91 zł Stadium ciężkie: 2808,91 zł Stadium b. ciężkie: 2808,91 zł	
Scenariusz 16				0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
Scenariusz 17	Wytyczne AOTM [2]	Dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Wytyczne AOTM [2]	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM
Scenariusz 18				5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	
Scenariusz 19	Uwzględnione różnice bez względu na istotność statystyczną (analiza kosztów-użyteczności)	Średnia różnica w poprawie poziomu FEV1 po 12 tygodniach: FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/50): MD = 22 ml [-18;63 ml] FF/VI (92/22) vs TIO (18): MD = 22 ml [-12;55 ml] Różnica w częstości zapalenia płuc: FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/50): OR = 0,84 [0,28;2,54] FF/VI (92/22) vs TIO (18): OR = 0,72 [0,22;2,33] Różnica w częstości zaostrzeń: FF/VI (92/22) vs FP/SAL (500/50): OR = 0,49 [0,04;5,44] FF/VI (92/22) vs TIO (18): OR = 5,20 [0,25;109,37]	Analiza minimalizacji kosztów	Brak uwzględnienia różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami	W analizie klinicznej wykazane różnice istotne statystycznie związane są z analizami post-hoc dotyczącymi zmian poziomu FEV1. Wyników tych analiz nie uwzględniono jednak bezpośrednio w niniejszej analizie. Wobec powyższego testowano wariant obejmujący założenie o braku różnic w rzeczywistym działaniu leków.

### 5.3.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) z FF/SAL (1000/100) (Tabela 59).

Tabela 59.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – FF/SAL (1000/100)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3175		4,2282	60 178,96	0,0893		dominuje		–
Scenariusz 1	3,8561		3,7844	66 465,82	0,0717		dominuje		Brak zmian
Scenariusz 2	4,9963		4,8862	53 804,42	0,1101		dominuje		Brak zmian
Scenariusz 3	2,9379		2,8911	73 133,49	0,0468		dominuje		Brak zmian
Scenariusz 4	4,4821		4,3877	49 920,44	0,0943		dominuje		Brak zmian
Scenariusz 5	4,1405		4,0614	74 159,01	0,0792		dominuje		Brak zmian
Scenariusz 6	4,2971		4,2064	60 409,22	0,0906		dominuje		Brak zmian
Scenariusz 7	3,9254		3,8363	50 044,76	0,0892		dominuje		Brak zmian
Scenariusz 8	3,5781		3,5207	50 600,85	0,0575		dominuje		Brak zmian
Scenariusz 9	4,3211		4,2356	60 060,50	0,0855		dominuje		Brak zmian
Scenariusz 10	4,3175		4,2282	60 178,96	0,0893		dominuje		Brak zmian
Scenariusz 11	4,3175		4,2282	60 178,96	0,0893		dominuje		Brak zmian
Scenariusz 12	4,3175		4,2282	60 178,96	0,0893		dominuje		Brak zmian

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – FF/SAL (1000/100)		Inkrementalne				Wnioskowanie
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 13	4,3175	██████	4,2282	61 852,55	0,0893	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 14	4,3175	██████	4,2282	56 228,08	0,0893	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 15	4,3175	██████	4,2282	49 582,03	0,0893	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 16	5,7482	██████	5,6150	95 423,78	0,1332	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 17	5,7482	██████	5,6150	60 178,96	0,1332	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 18	3,8730	██████	3,7963	60 178,96	0,0767	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 19	4,0169	██████	4,0169	62 446,09	0,0000	██████	–	██████	Zmiana

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy  
 \*Cena progowa uwzględniająca zrównanie kosztów analizowanych interwencji

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) z TIO (10) (Tabela 60).

Tabela 60.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki) ██████████

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne				Wnioskowanie
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3175	██████	4,1937	63 790,11	0,1237	██████	dominuje	██████	–
Scenariusz 1	3,8561	██████	3,7587	70 247,25	0,0974	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 2	4,9963	██████	4,8426	57 021,62	0,1537	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 3	2,9379	██████	2,8752	77 545,32	0,0628	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 4	4,4821	██████	4,3460	53 126,75	0,1361	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 5	4,1405	██████	4,0377	78 030,98	0,1029	██████	dominuje	██████	Brak zmian

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 6	4,2971	█	4,1720	64 038,09	0,1251	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 7	3,9254	█	3,8023	52 950,43	0,1231	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 8	3,5781	█	3,4972	53 647,02	0,0809	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 9	4,3211	█	4,1944	63 778,91	0,1267	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 10	4,3175	█	4,1937	63 790,11	0,1237	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 11	4,3175	█	4,1937	63 790,11	0,1237	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 12	4,3175	█	4,1937	63 790,11	0,1237	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 13	4,3175	█	4,1937	65 638,87	0,1237	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 14	4,3175	█	4,1937	59 487,32	0,1237	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 15	4,3175	█	4,1937	52 144,27	0,1237	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 16	5,7482	█	5,5614	101 220,59	0,1868	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 17	5,7482	█	5,5614	63 790,11	0,1868	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 18	3,8730	█	3,7674	63 790,11	0,1056	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 19	4,0169	█	4,0169	61 569,96	0,0000	█	–	█	Zmiana

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy  
 \*Cena progowa uwzględniająca zrównanie kosztów analizowanych interwencji



W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) z FF/SAL (1000/100) (Tabela 61).



Tabela 61.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – FF/SAL (1000/100)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3175	██████	4,2282	60 178,96	0,0893	██████	dominuje	██████	–
Scenariusz 1	3,8561	██████	3,7844	66 465,82	0,0717	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 2	4,9963	██████	4,8862	53 804,42	0,1101	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 3	2,9379	██████	2,8911	73 133,49	0,0468	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 4	4,4821	██████	4,3877	49 920,44	0,0943	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 5	4,1405	██████	4,0614	74 159,01	0,0792	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 6	4,2971	██████	4,2064	60 409,22	0,0906	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 7	3,9254	██████	3,8363	50 044,76	0,0892	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 8	3,5781	██████	3,5207	50 600,85	0,0575	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 9	4,3211	██████	4,2356	60 060,50	0,0855	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 10	4,3175	██████	4,2282	60 178,96	0,0893	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 11	4,3175	██████	4,2282	60 178,96	0,0893	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 12	4,3175	██████	4,2282	60 178,96	0,0893	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 13	4,3175	██████	4,2282	61 852,55	0,0893	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 14	4,3175	██████	4,2282	56 228,08	0,0893	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 15	4,3175	██████	4,2282	49 582,03	0,0893	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 16	5,7482	██████	5,6150	95 423,78	0,1332	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 17	5,7482	██████	5,6150	60 178,96	0,1332	██████	dominuje	██████	Brak zmian

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – FF/SAL (1000/100)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 18	3,8730	██████	3,7963	60 178,96	0,0767	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 19	4,0169	██████	4,0169	62 446,09	0,0000	██████	–	██████	Zmiana

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

\*Cena progowa uwzględniająca zrównanie kosztów analizowanych interwencji

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) z TIO (10) (Tabela 62).

Tabela 62.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki) ██████████

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3175	██████	4,1937	63 790,11	0,1237	██████	dominuje	██████	–
Scenariusz 1	3,8561	██████	3,7587	70 247,25	0,0974	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 2	4,9963	██████	4,8426	57 021,62	0,1537	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 3	2,9379	██████	2,8752	77 545,32	0,0628	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 4	4,4821	██████	4,3460	53 126,75	0,1361	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 5	4,1405	██████	4,0377	78 030,98	0,1029	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 6	4,2971	██████	4,1720	64 038,09	0,1251	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 7	3,9254	██████	3,8023	52 950,43	0,1231	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 8	3,5781	██████	3,4972	53 647,02	0,0809	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 9	4,3211	██████	4,1944	63 778,91	0,1267	██████	dominuje	██████	Brak zmian
Scenariusz 10	4,3175	██████	4,1937	63 790,11	0,1237	██████	dominuje	██████	Brak zmian

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 11	4,3175	█	4,1937	63 790,11	0,1237	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 12	4,3175	█	4,1937	63 790,11	0,1237	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 13	4,3175	█	4,1937	65 638,87	0,1237	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 14	4,3175	█	4,1937	59 487,32	0,1237	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 15	4,3175	█	4,1937	52 144,27	0,1237	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 16	5,7482	█	5,5614	101 220,59	0,1868	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 17	5,7482	█	5,5614	63 790,11	0,1868	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 18	3,8730	█	3,7674	63 790,11	0,1056	█	dominuje	█	Brak zmian
Scenariusz 19	4,0169	█	4,0169	61 569,96	0,0000	█	–	█	Zmiana

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

\*Cena progowa uwzględniająca zrównanie kosztów analizowanych interwencji

### 5.3.3. Perspektywa płatnika publicznego



W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) z FF/SAL (1000/100) (Tabela 63).

Tabela 63.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – FF/SAL (1000/100)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3175	█	4,2282	57 681,75	0,0893	█	dominuje	Nie istnieje*	–

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – FF/SAL (1000/100)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 1	3,8561	██████	3,7844	64 080,36	0,0717	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 2	4,9963	██████	4,8862	51 210,01	0,1101	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 3	2,9379	██████	2,8911	70 833,80	0,0468	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 4	4,4821	██████	4,3877	47 413,17	0,0943	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 5	4,1405	██████	4,0614	71 672,46	0,0792	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 6	4,2971	██████	4,2064	57 914,98	0,0906	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 7	3,9254	██████	3,8363	47 841,06	0,0892	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 8	3,5781	██████	3,5207	48 493,40	0,0575	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 9	4,3211	██████	4,2356	57 563,09	0,0855	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 10	4,3175	██████	4,2282	57 681,75	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 11	4,3175	██████	4,2282	57 681,75	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 12	4,3175	██████	4,2282	57 681,75	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 13	4,3175	██████	4,2282	59 355,33	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 14	4,3175	██████	4,2282	53 730,86	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 15	4,3175	██████	4,2282	47 084,81	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 16	5,7482	██████	5,6150	91 629,09	0,1332	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 17	5,7482	██████	5,6150	57 681,75	0,1332	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 18	3,8730	██████	3,7963	57 681,75	0,0767	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 19	4,0169	██████	4,0169	59 977,46	0,0000	██████	–	Nie istnieje*	Brak zmian

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy  
 \* Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) z TIO (10) (Tabela 64).

Tabela 64.  
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3175	█	4,1937	61 592,22	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	–
Scenariusz 1	3,8561	█	3,7587	68 532,29	0,0974	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 2	4,9963	█	4,8426	53 923,74	0,1537	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 3	2,9379	█	2,8752	77 176,40	0,0628	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 4	4,4821	█	4,3460	50 838,69	0,1361	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 5	4,1405	█	4,0377	75 927,67	0,1029	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 6	4,2971	█	4,1720	61 866,27	0,1251	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 7	3,9254	█	3,8023	50 837,09	0,1231	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 8	3,5781	█	3,4972	51 804,30	0,0809	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 9	4,3211	█	4,1944	61 581,00	0,1267	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 10	4,3175	█	4,1937	61 592,22	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 11	4,3175	█	4,1937	63 389,87	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 12	4,3175	█	4,1937	59 394,22	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 13	4,3175	█	4,1937	63 440,98	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 14	4,3175	█	4,1937	57 289,42	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 15	4,3175	█	4,1937	49 946,38	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 16	5,7482	█	5,5614	98 098,73	0,1868	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 17	5,7482	█	5,5614	61 592,22	0,1868	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 18	3,8730	████████	3,7674	61 592,22	0,1056	████████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 19	4,0169	████████	4,0169	59 606,44	0,0000	████████	–	Nie istnieje*	Brak zmian

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

\* Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) z FF/SAL (1000/100) (Tabela 65).

Tabela 65.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego ██████████

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – FF/SAL (1000/100)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3175	████████	4,2282	57 681,75	0,0893	████████	dominuje	Nie istnieje*	–
Scenariusz 1	3,8561	████████	3,7844	64 080,36	0,0717	████████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 2	4,9963	████████	4,8862	51 210,01	0,1101	████████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 3	2,9379	████████	2,8911	70 833,80	0,0468	████████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 4	4,4821	████████	4,3877	47 413,17	0,0943	████████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 5	4,1405	████████	4,0614	71 672,46	0,0792	████████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 6	4,2971	████████	4,2064	57 914,98	0,0906	████████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 7	3,9254	████████	3,8363	47 841,06	0,0892	████████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 8	3,5781	████████	3,5207	48 493,40	0,0575	████████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 9	4,3211	████████	4,2356	57 563,09	0,0855	████████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – FF/SAL (1000/100)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 10	4,3175	██████	4,2282	57 681,75	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 11	4,3175	██████	4,2282	57 681,75	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 12	4,3175	██████	4,2282	57 681,75	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 13	4,3175	██████	4,2282	59 355,33	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 14	4,3175	██████	4,2282	53 730,86	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 15	4,3175	██████	4,2282	47 084,81	0,0893	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 16	5,7482	██████	5,6150	91 629,09	0,1332	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 17	5,7482	██████	5,6150	57 681,75	0,1332	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 18	3,8730	██████	3,7963	57 681,75	0,0767	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 19	4,0169	██████	4,0169	59 977,46	0,0000	██████	–	Nie istnieje*	Brak zmian

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy  
 \* Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) z TIO (10) (Tabela 66).

Tabela 66.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego ██████████

Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	4,3175	██████	4,1937	61 592,22	0,1237	██████	dominuje	Nie istnieje*	–
Scenariusz 1	3,8561	██████	3,7587	68 532,29	0,0974	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 2	4,9963	██████	4,8426	53 923,74	0,1537	██████	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian



Scenariusz	Całkowite – FF/VI (92/22)		Całkowite – TIO (10)		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 3	2,9379	█	2,8752	77 176,40	0,0628	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 4	4,4821	█	4,3460	50 838,69	0,1361	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 5	4,1405	█	4,0377	75 927,67	0,1029	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 6	4,2971	█	4,1720	61 866,27	0,1251	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 7	3,9254	█	3,8023	50 837,09	0,1231	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 8	3,5781	█	3,4972	51 804,30	0,0809	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 9	4,3211	█	4,1944	61 581,00	0,1267	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 10	4,3175	█	4,1937	61 592,22	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 11	4,3175	█	4,1937	63 389,87	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 12	4,3175	█	4,1937	59 394,22	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 13	4,3175	█	4,1937	63 440,98	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 14	4,3175	█	4,1937	57 289,42	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 15	4,3175	█	4,1937	49 946,38	0,1237	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 16	5,7482	█	5,5614	98 098,73	0,1868	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 17	5,7482	█	5,5614	61 592,22	0,1868	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 18	3,8730	█	3,7674	61 592,22	0,1056	█	dominuje	Nie istnieje*	Brak zmian
Scenariusz 19	4,0169	█	4,0169	59 606,44	0,0000	█	–	Nie istnieje*	Brak zmian

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

\* Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ przez limit finansowania

## 5.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

### 5.4.1. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)

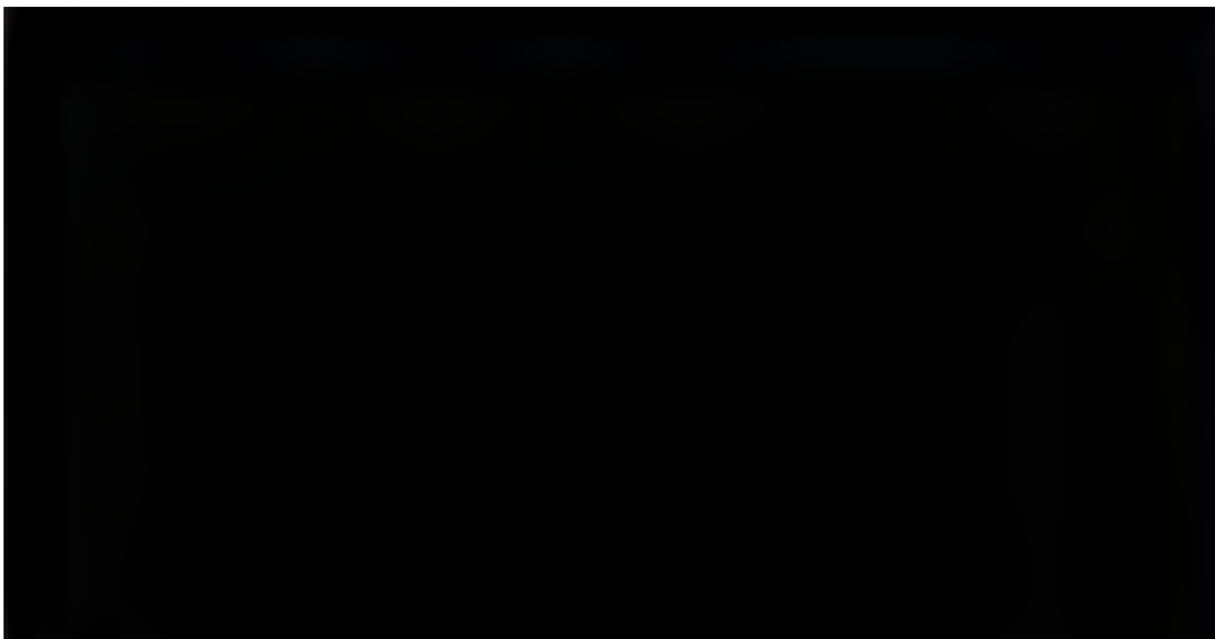


Analiza wykresu dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) pozwala stwierdzić, że 70,20% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FF/SAL (1000/100).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 12,60% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FF/SAL (1000/100). 10,90% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje niższe efekty zdrowotne i koszty w porównaniu z terapią FF/SAL (1000/100). W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 57,30% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) dominuje nad terapią FF/SAL (1000/100) (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 19,20% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) jest zdominowana przez terapię FF/SAL (1000/100) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 1.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/VI (92/22) z FF/SAL (1000/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)**

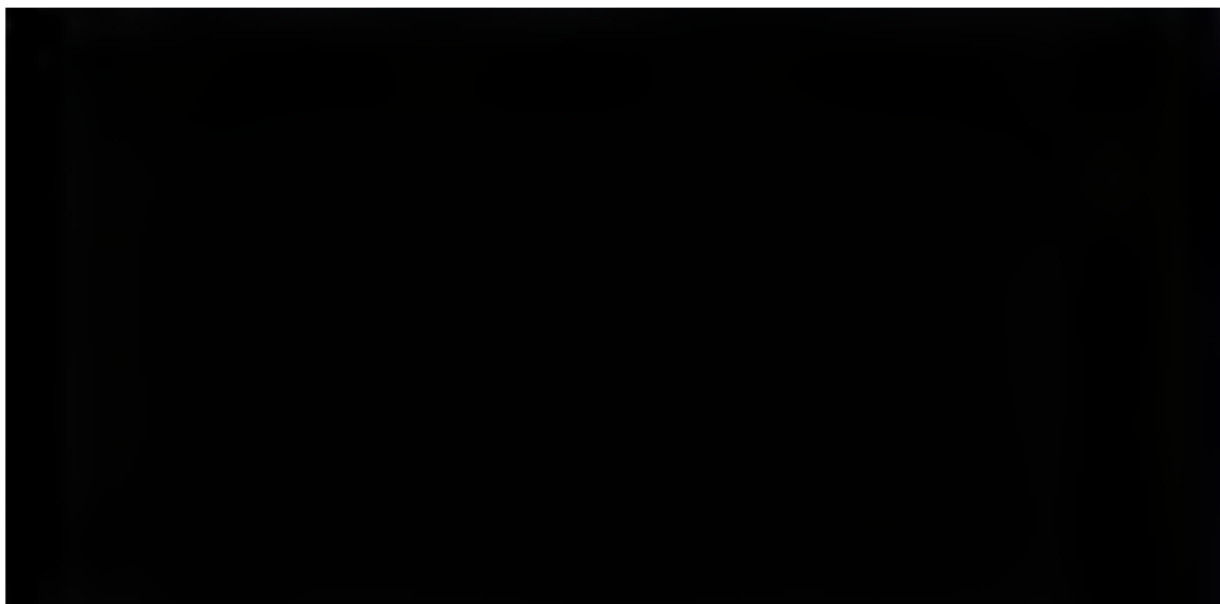


Analiza wykresu dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) pozwala stwierdzić, że 79,10% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem TIO (10).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 12,40% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią TIO (10). 12,40% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje niższe efekty zdrowotne i koszty w porównaniu z terapią TIO (10). W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 63,30% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) dominuje nad terapią TIO (10) (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 11,90% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) jest zdominowana przez terapię TIO (10) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 2.**

**Plaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/VI (92/22) z TIO (10) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)**



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

**Tabela 67.**

**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)**

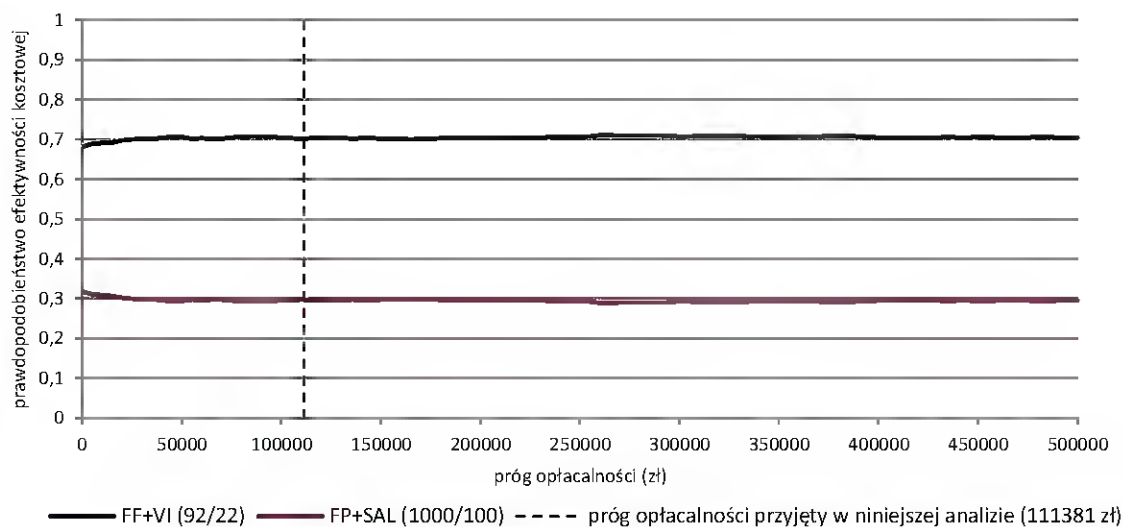
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100)	12,60%	19,20%	10,90%	57,30%
FF/VI (92/22) vs TIO (10)	12,40%	11,90%	12,40%	63,30%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) i FF/SAL (1000/100).

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) względem FF/SAL (1000/100) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 68,20% do około 70,50%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) w porównaniu z FF/SAL (1000/100) ma miejsce dla progu opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 70,20% dla aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 3.**

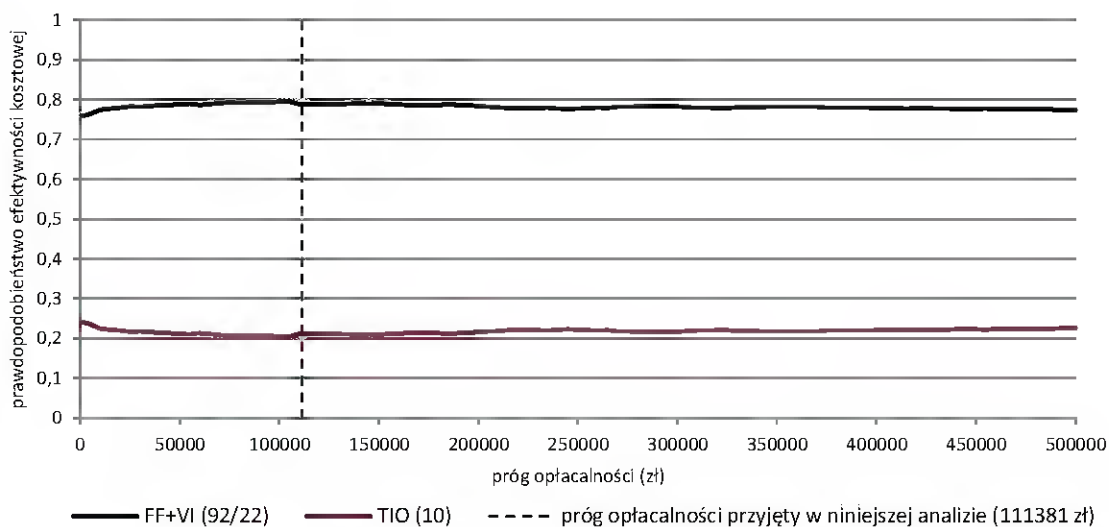
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)**



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) i TIO (10).

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) względem TIO (10) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 75,70% do około 77,40%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) w porównaniu z TIO (10) ma miejsce dla progów opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 79,10% dla aktualnego progów opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 4.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)**

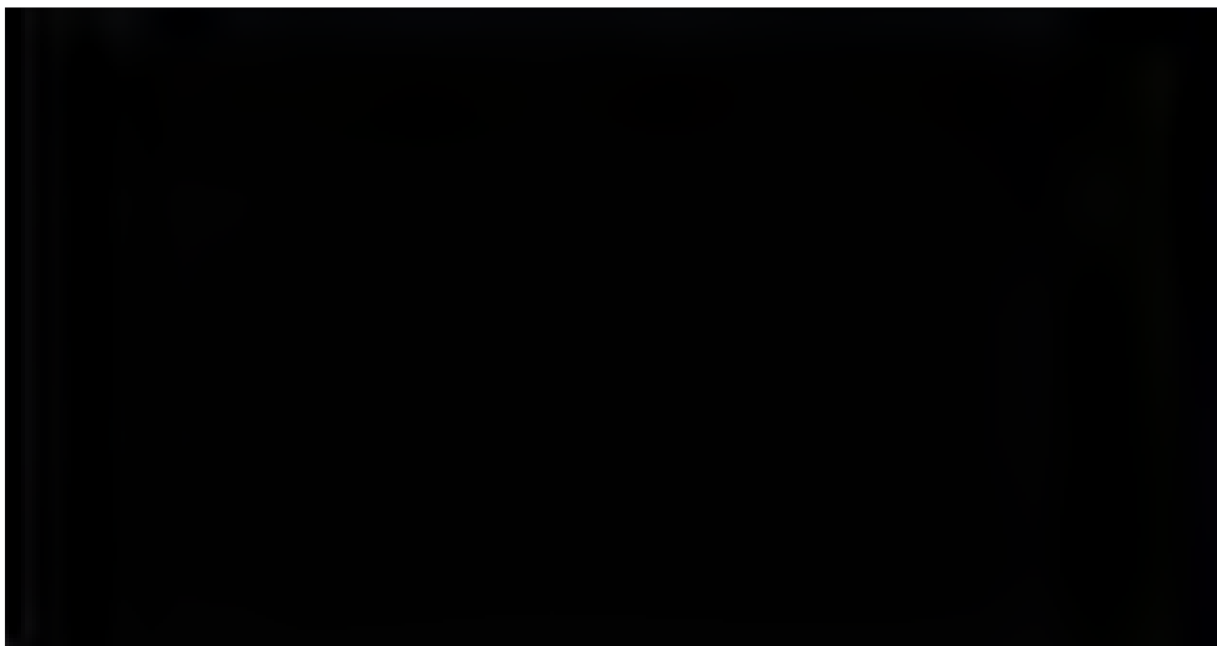


Analiza wykresu dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) pozwala stwierdzić, że 69,90% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FF/SAL (1000/100).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 13,60% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FF/SAL (1000/100). 10,70% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje niższe efekty zdrowotne i koszty w porównaniu z terapią FF/SAL (1000/100). W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 56,30% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) dominuje nad terapią FF/SAL (1000/100) (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 19,40% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) jest zdominowana przez terapią FF/SAL (1000/100) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 5.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/VI (92/22) z FF/SAL (1000/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)**



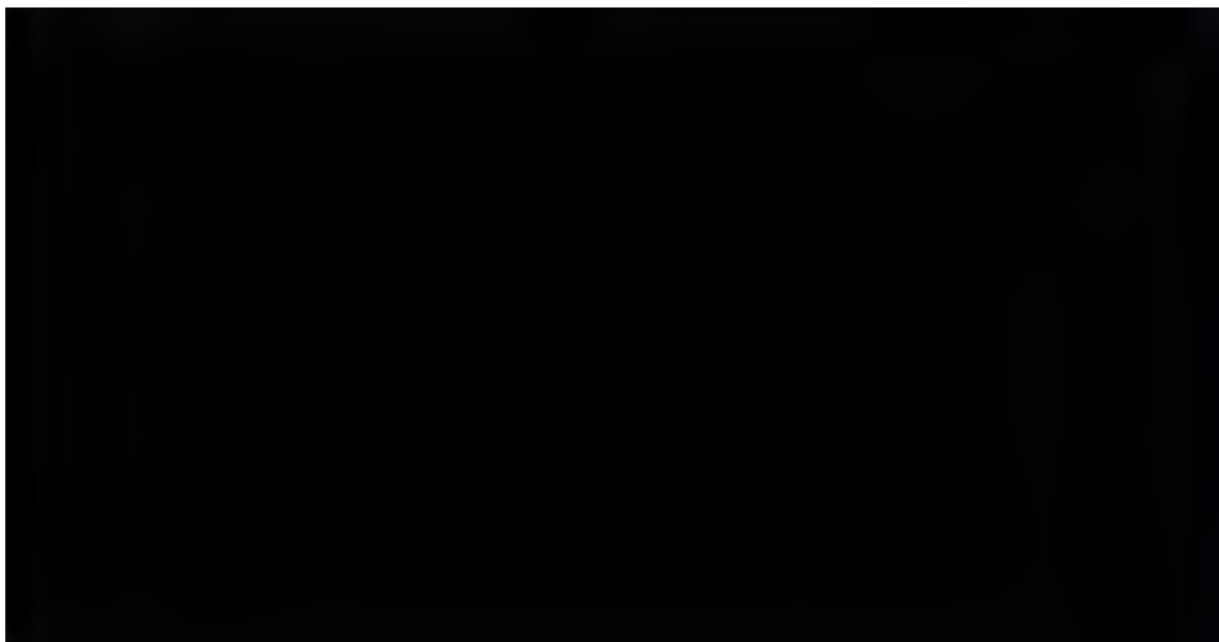
Analiza wykresu dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) pozwala stwierdzić, że 77,90% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem TIO (10).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 13,60% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią TIO (10). 12,30% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje niższe efekty zdrowotne i koszty w porównaniu z terapią TIO (10). W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 62,10% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) dominuje nad terapią TIO (10) (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 12,00% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) jest zdominowana przez terapię TIO (10) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).



**Wykres 6.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/VI (92/22) z TIO (10) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)**



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

**Tabela 68.**

**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)**

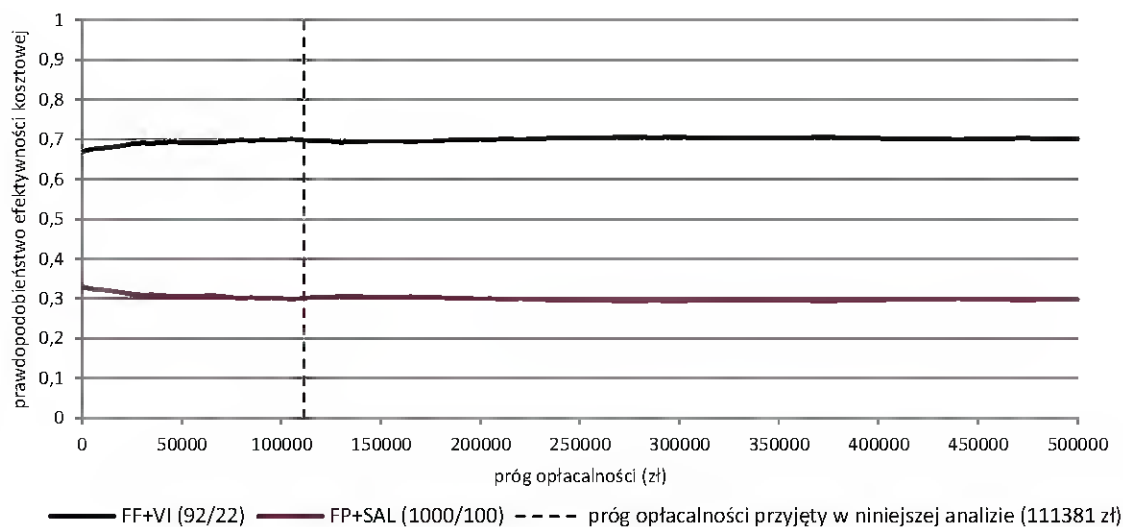
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100)	13,60%	19,40%	10,70%	56,30%
FF/VI (92/22) vs TIO (10)	13,60%	12,00%	12,30%	62,10%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) i FF/SAL (1000/100).

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) względem FF/SAL (1000/100) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 67,00% do około 70,20%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) w porównaniu z FF/SAL (1000/100) ma miejsce dla progu opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 69,90% dla aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 7.**

**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)**

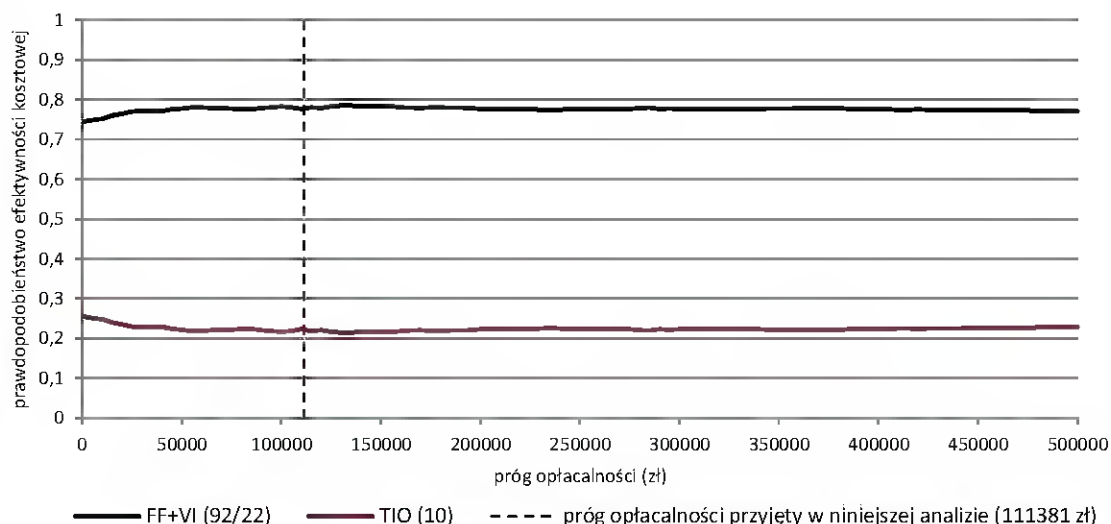


Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) i TIO (10).

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) względem TIO (10) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 74,40% do około 77,10%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) w porównaniu z TIO (10) ma miejsce dla progów opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 77,90% dla aktualnego progów opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 8.**

**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)**



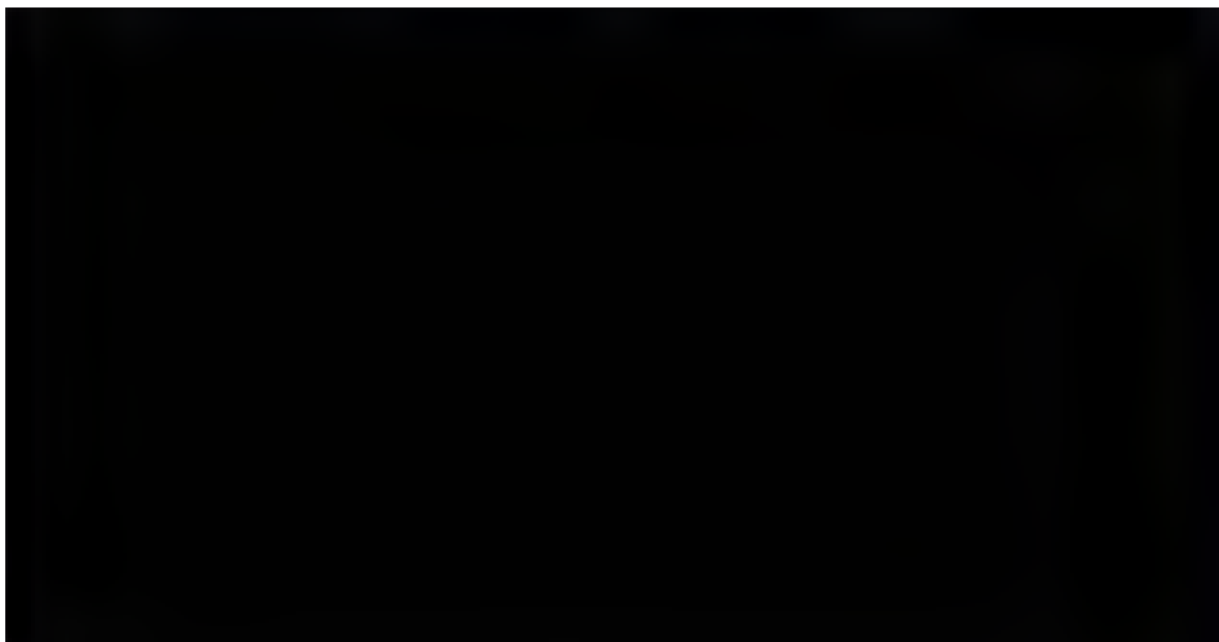
**5.4.2. Perspektywa płatnika publicznego**

Analiza wykresu dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) pozwala stwierdzić, że 74,40% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FF/SAL (1000/100).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 8,00% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FF/SAL (1000/100). 11,90% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje niższe efekty zdrowotne i koszty w porównaniu z terapią FF/SAL (1000/100). W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 61,90% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) dominuje nad terapią FF/SAL (1000/100) (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 18,20% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) jest zdominowana przez terapię FF/SAL (1000/100) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 9.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/VI (92/22) z FF/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego**

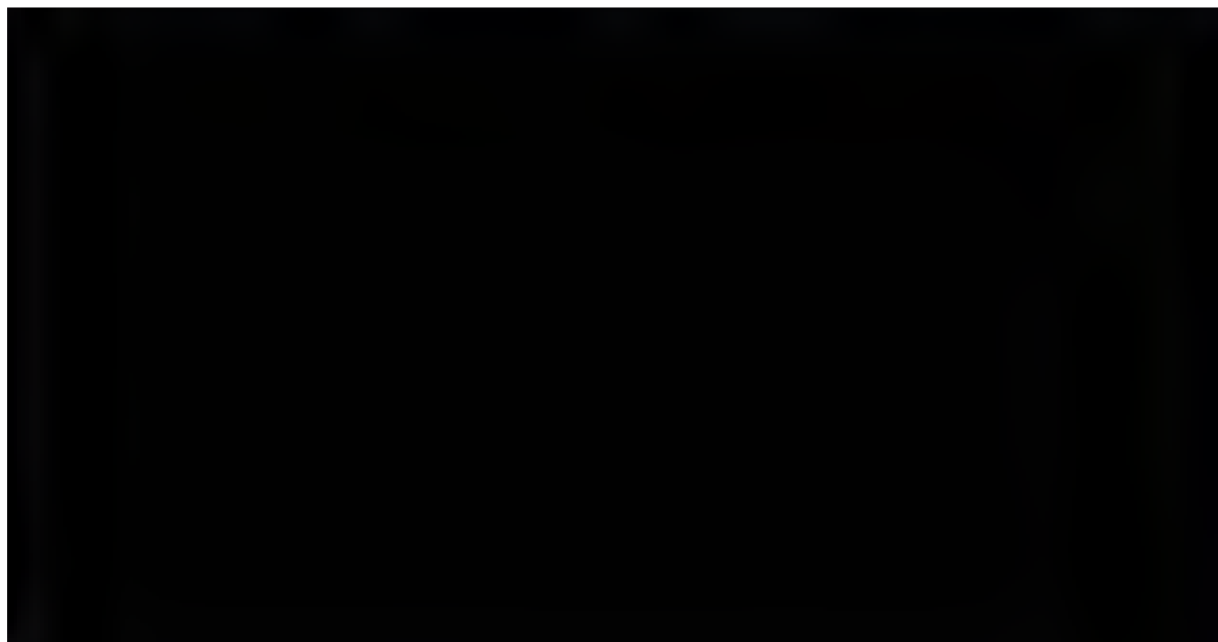


Analiza wykresu dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) pozwala stwierdzić, że 83,40% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem TIO (10).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 6,20% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią TIO (10). 13,30% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje niższe efekty zdrowotne i koszty w porównaniu z terapią TIO (10). W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 69,50% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) dominuje nad terapią TIO (10) (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 11,00% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) jest zdominowana przez terapię TIO (10) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 10.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/VI (92/22) z TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 69).

**Tabela 69.**

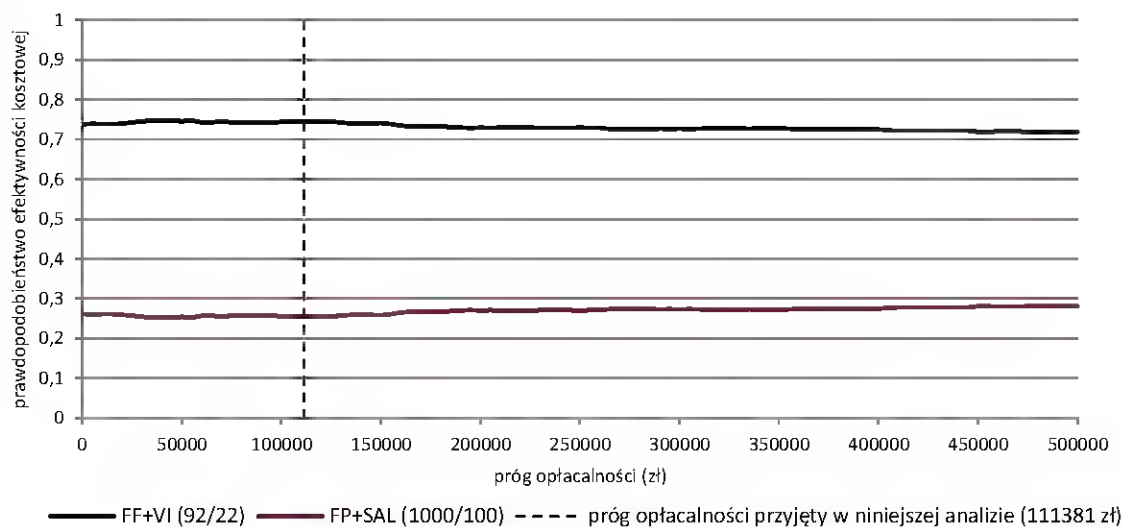
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa płatnika publicznego**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100)	8,00%	18,20%	11,90%	61,90%
FF/VI (92/22) vs TIO (10)	6,20%	11,00%	13,30%	69,50%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) i FF/SAL (1000/100).

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) względem FF/SAL (1000/100) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 73,80% do około 71,90%. Najwyższe prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) w porównaniu z FF/SAL (1000/100) ma miejsce dla progów opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności maleje do wartości 74,40% dla aktualnego progów opłacalności obowiązującego w Polsce.

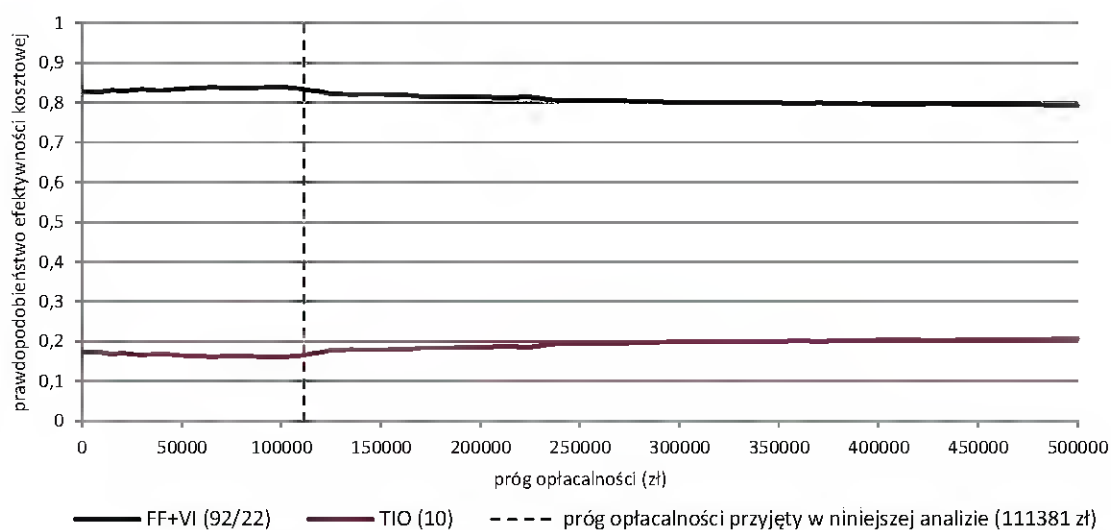
**Wykres 11.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego**



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) i TIO (10).

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) względem TIO (10) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 82,80% do około 79,30%. Najwyższe prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) w porównaniu z TIO (10) ma miejsce dla progów opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności maleje do wartości 83,40% dla aktualnego progów opłacalności obowiązującego w Polsce.

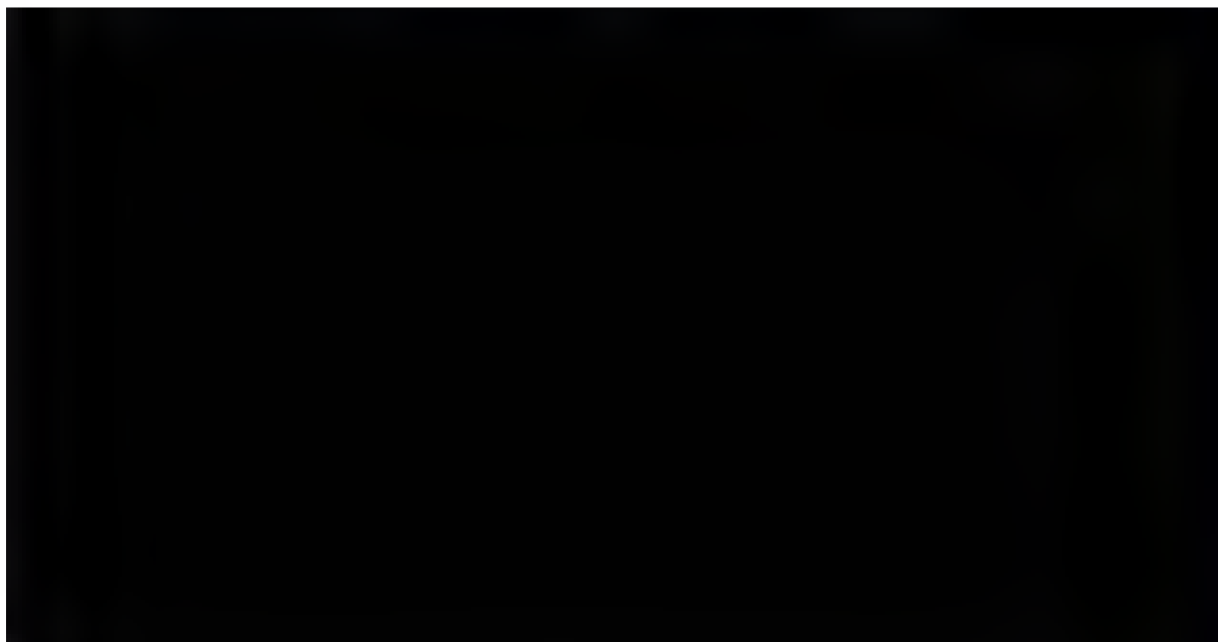
**Wykres 12.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego**



Analiza wykresu dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) pozwala stwierdzić, że 73,60% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FF/SAL (1000/100).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 9,10% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FF/SAL (1000/100). 11,60% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje niższe efekty zdrowotne i koszty w porównaniu z terapią FF/SAL (1000/100). W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 60,80% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) dominuje nad terapią FF/SAL (1000/100) (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 18,50% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) jest zdominowana przez terapią FF/SAL (1000/100) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).



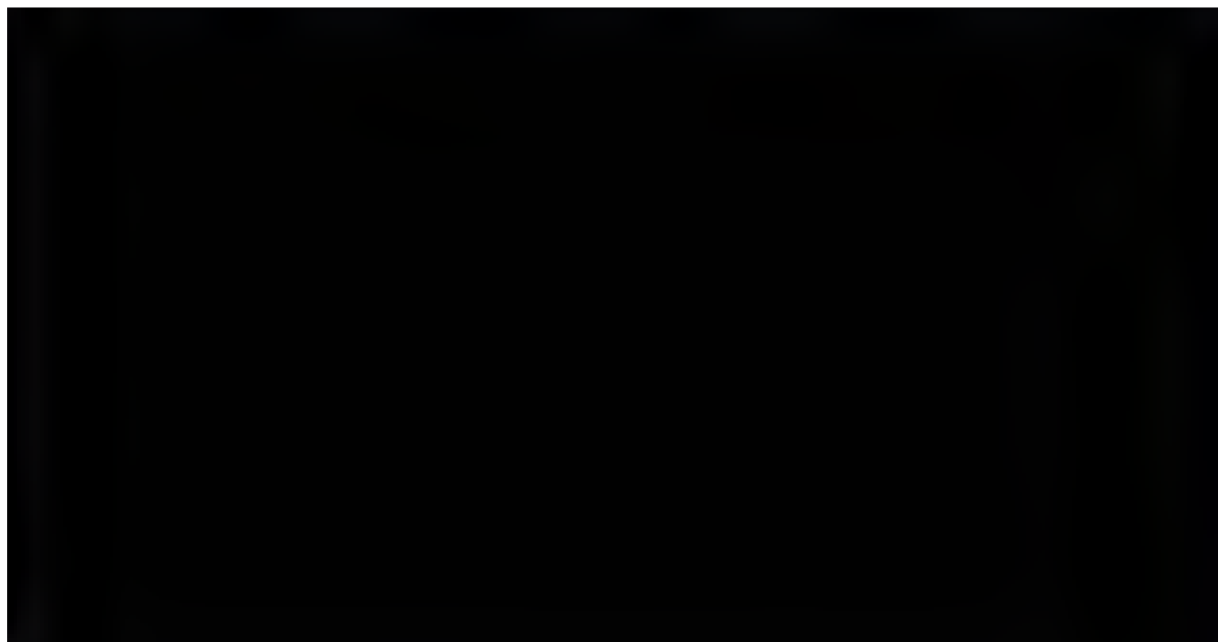
**Wykres 13.****Plaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/VI (92/22) z FF/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego**

Analiza wykresu dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) pozwala stwierdzić, że 82,60% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem TIO (10).

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 7,30% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią TIO (10). 12,90% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) daje niższe efekty zdrowotne i koszty w porównaniu z terapią TIO (10). W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 68,40% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) dominuje nad terapią TIO (10) (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 11,40% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/VI (92/22) jest zdominowana przez terapię TIO (10) (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 14.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/VI (92/22) z TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 70).

**Tabela 70.**

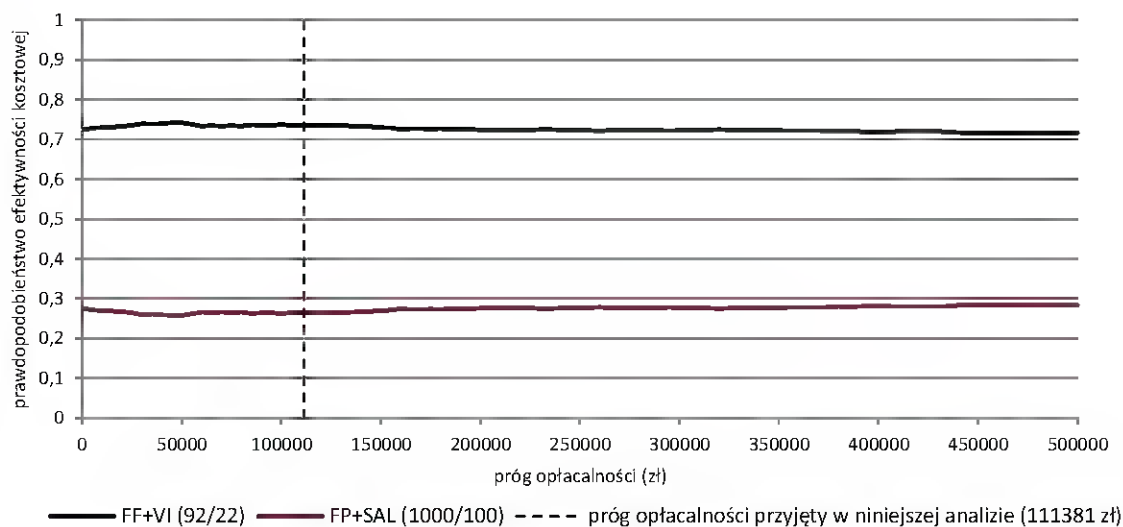
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa płatnika publicznego**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100)	9,10%	18,50%	11,60%	60,80%
FF/VI (92/22) vs TIO (10)	7,30%	11,40%	12,90%	68,40%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) i FF/SAL (1000/100).

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) względem FF/SAL (1000/100) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 72,40% do około 71,70%. Najwyższe prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) w porównaniu z FF/SAL (1000/100) ma miejsce dla progów opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności maleje do wartości 73,60% dla aktualnego progów opłacalności obowiązującego w Polsce.

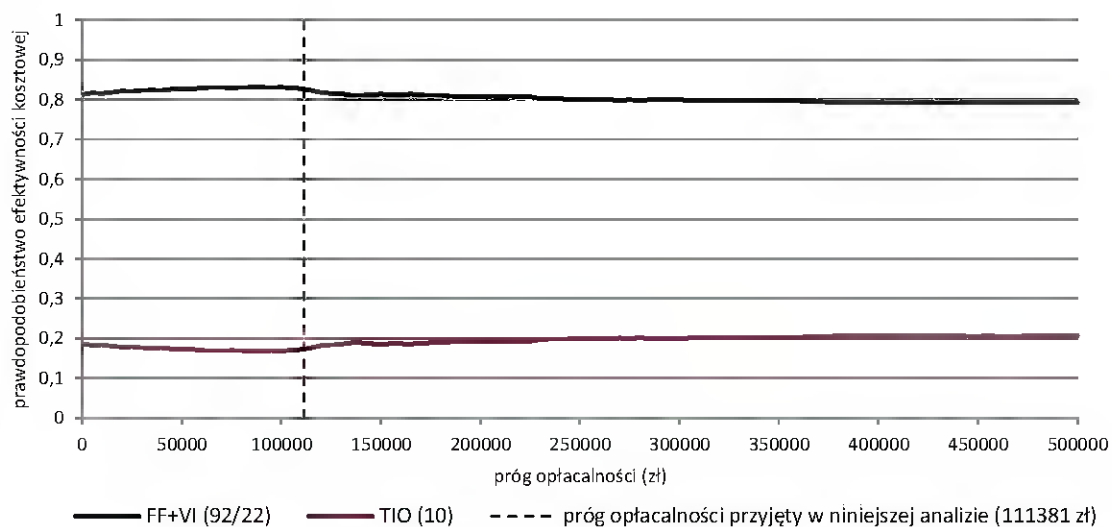
**Wykres 15.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) vs FF/SAL (1000/100) – perspektywa płatnika publicznego**



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) i TIO (10).

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) względem TIO (10) dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 81,30% do około 79,30%. Najwyższe prawdopodobieństwo opłacalności FF/VI (92/22) w porównaniu z TIO (10) ma miejsce dla progów opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności maleje do wartości 82,60% dla aktualnego progów opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 16.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/VI (92/22) vs TIO (10) – perspektywa płatnika publicznego**



## 6. PODSUMOWANIE

### Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,3175 dla FF/VI (92/22), 4,2282 dla FF/SAL (1000/100), 4,1937 dla TIO (10). Oszacowane różnice w QALY między analizowaną interwencją a komparatorami wynoszą: 0,0893 dla FF/SAL (1000/100), 0,1237 dla TIO (10).

### Podsumowanie oceny ekonomicznej

#### Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FF/SAL (1000/100) wynosi 60 178,96 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FF/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FF/SAL (1000/100) wynosi ██████ zł. Średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 63 790,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a TIO (10) wynosi ██████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FF/SAL (1000/100) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast FF/SAL (1000/100) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████ zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast TIO (10) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████ zł.

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FF/SAL (1000/100) wynosi 60 178,96 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FF/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FF/SAL (1000/100) wynosi ██████ zł. Średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 63 790,11 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a TIO (10) wynosi ██████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z FF/SAL (1000/100) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast FF/SAL (1000/100) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████ zł. Terapia FF/VI (92/22) w porównaniu z TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast TIO (10) jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████ zł.

## 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 FF/SAL (1000/100) wynosi 57 681,75 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FF/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FF/SAL (1000/100) wynosi ██████ zł. Średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 592,22 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a TIO (10) wynosi ██████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) zarówno w porównaniu z FF/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ limitem finansowania ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast interwencji alternatywnej (FP/SAL (1000/100) lub TIO (10)) nie jest możliwa do wyznaczenia.

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem FF/VI (92/22) wynosi ██████████ zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta FF/SAL (1000/100) wynosi 57 681,75 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii FF/SAL (1000/100). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a FF/SAL (1000/100) wynosi ██████████ zł. Średni koszt terapii jednego pacjenta TIO (10) wynosi 61 592,22 zł. Terapia FF/VI (92/22) jest więc tańsza od terapii TIO (10). Różnica w całkowitych kosztach terapii między FF/VI (92/22) a TIO (10) wynosi ██████████ zł.

Terapia FF/VI (92/22) zarówno w porównaniu z FF/SAL (1000/100), jak i TIO (10) jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). Ze względu na ograniczenie odpłatności NFZ limitem finansowania ceny zbytu netto dla opakowania FF/VI (92/22), przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/VI (92/22) zamiast interwencji alternatywnej (FP/SAL (1000/100) lub TIO (10)) nie jest możliwa do wyznaczenia.

### **Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości**

Analizowane w ramach analizy wrażliwości parametry nie mają znaczącego wpływu na wyniki analizy. W żadnym z przypadków wnioskowanie nie ulega zmianie.

Wyjątek stanowi scenariusz, w przypadku którego nie uwzględniono różnic w efektywności leków ze względu na brak ich istotności statystycznej (analiza minimalizacji kosztów). Z perspektywy płatnika publicznego terapia FF/VI (92/22) jest tańsza od leczenia alternatywnego, więc wnioskowanie nie ulega zmianie. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów terapia FF/VI (92/22) jest natomiast droższa zarówno od leczenia FF/SAL (1000/100), jak i TIO (10).

### **Podsumowanie wyników analizy PSA**

#### **Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent w przypadku współpłacenia za leki)**

W odniesieniu do QALY terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest z prawdopodobieństwem 70,20% bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FF/SAL (1000/100), z prawdopodobieństwem 79,10% bardziej opłacalna od terapii TIO (10).



████████████████████

W odniesieniu do QALY terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest z prawdopodobieństwem 69,90% bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FF/SAL (1000/100), z prawdopodobieństwem 77,90% bardziej opłacalna od terapii TIO (10).

### **Perspektywa płatnika publicznego**

████████████████████

W odniesieniu do QALY terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest z prawdopodobieństwem 74,40% bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FF/SAL (1000/100), z prawdopodobieństwem 83,40% bardziej opłacalna od terapii TIO (10).

████████████████████

W odniesieniu do QALY terapia z zastosowaniem FF/VI (92/22) jest z prawdopodobieństwem 73,60% bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FF/SAL (1000/100), z prawdopodobieństwem 82,60% bardziej opłacalna od terapii TIO (10).

## 7. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów – użyteczności wnioskuje się o opłacalności zastępowania zarówno FP/SAL (1000/100) oraz TIO (10) terapią FF/VI (92/22) w populacji chorych na POChP z FEV1 < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Co więcej, terapia FF/VI jest dominująca, co świadczy o niższym koszcie stosowania przy jednoczesnych lepszych efektach w odniesieniu do spowolnienia postępu choroby oraz występowania zaostrzeń.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy w większości nie zmieniają wnioskowania dotyczącego opłacalności terapii FF/VI w porównaniu do analizowanych komparatorów. Wyjątek stanowi analiza nieuwzględniająca różnic w efektywności interwencji – wówczas, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów terapia FF/VI jest droższa od leczenia alternatywnego.

## 8. OGRANICZENIA

- Prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów związanych z zaawansowaniem choroby wyznaczono w oparciu o oszacowaną medianę czasu przebywania w danym stanie, która z kolei uzależniona była od parametrów takich jak wartość początkowa FEV<sub>1</sub>, średni roczny spadek wartości FEV<sub>1</sub> u chorych w danym stanie oraz średni roczny spadek wartości należnej. Kompilacja wielu wartości powoduje, że parametr ten obciążony jest niepewnością.
- Koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia zaostrzeń ustalono (po przeskalowaniu o współczynniki CPI w kolejnych latach) na poziomie kosztów oszacowanych w badaniu Jahnz-Różyk 2009 [16] przeprowadzonym w roku 2007, które dotyczyło kosztów z perspektywy świadczeniodawcy i pacjenta. Koszty leczenia zaostrzeń POChP w obecnym systemie rozliczania (grupy JGP), mogą różnić się od kosztów ponoszonych przez świadczeniodawcę w roku 2007. Jednak, w założeniu, wycena grup w katalogu JGP jest przybliżeniem rzeczywistych kosztów ponoszonych przez świadczeniodawcę. Wobec powyższego przyjęto, że oszacowanie kosztów leków i procedur w danej jednostce chorobowej w przybliżeniu będzie odpowiadać wycenie odpowiednich grup.
- Koszty leczenia zapalenia płuc przyjęto jako koszty związane z hospitalizacją (ciężkie zapalenia płuc). W badaniach klinicznych włączonych do analizy wszystkie przypadki zapalenia płuc kwalifikowane były jako ciężkie.
- W analizie nie uwzględniono kosztów monitorowania leczenia POChP. Ze względu na fakt, że nie są to koszty różniące dla żadnego z porównań, założenie to nie wpływa w żaden sposób na wyniki analizy.
- Nie odnaleziono polskich badań epidemiologicznych przeprowadzonych w populacji ocenianej w niniejszej analizie. Odpowiednie wartości cech charakterystyki wejściowej populacji zostały ustalone więc za polskim badaniem epidemiologicznym oceniającym jakość życia pacjentów z POChP (Boros 2012 [22]), jednakże populacja tego badania obejmuje również chorych w łagodnym stadium (15,7%), więc nie odpowiada w pełni populacji analizy. Alternatywnie, w jednym z wariantów analizy wrażliwości przyjęto charakterystyki wejściowe na podstawie charakterystyk pacjentów włączanych do badań RCT uwzględnianych w przeglądzie systematycznym Stożek-Tutro 2014 [1].
- Wartości standaryzowanych współczynników śmiertelności związanej z POChP oraz uzyskano z badań zagranicznych, gdyż nie odnaleziono badań prowadzonych na populacji polskiej w tym zakresie. Ze względu na różnorodność systemów zdrowotnych wpływającą na metody diagnostyczne oraz dostęp do świadczeń zdrowotnych, istnieje możliwość, że szacowane na podstawie danych zagranicznych prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń mogą odbiegać od rzeczywistej wartości dla populacji polskiej.

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

## 9. DYSKUSJA

Istotnymi – z klinicznego punktu widzenia – efektami działania leków jest ich wpływ na funkcję płuc (określoną poprzez wartość FEV<sub>1</sub> w odniesieniu do wartości należnej) oraz częstotliwość zaostrzeń. W porównaniu bezpośrednim przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę FF/VI (92/22) nad FP/SAL (1000/100) w analizach *post-hoc* dotyczących poprawy czynności płuc w ciągu pierwszych czterech oraz pierwszych dwunastu godzin od podania leku (zmiana średniej ważonej FEV<sub>1</sub> mierzonej seryjnie w przedziale 0-4 h (s-FEV<sub>1</sub> (0-4 h)) oraz 0-12 h (s-FEV<sub>1</sub> (0-12 h))). Dla pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi. W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic w skuteczności analizowanych interwencji w odniesieniu do tych punktów końcowych (wykazano istotne statystycznie różnice w dwóch innych punktach końcowych świadczących o funkcji płuc). Wobec czego w podstawowym wariancie analizy przedstawiono wyniki badań klinicznych, uwzględniając różnice w skuteczności interwencji pomimo braku istotności statystycznej.

Ze względu na charakter choroby, w modelu wyodrębniono stany zależne od poziomu FEV<sub>1</sub> względem wartości należnej (określonej w zależności od wieku i wzrostu osoby). W czasie trwania choroby, oraz postępującym wiekiem osoby chorej, zmianie ulega zarówno wartość FEV<sub>1</sub> pacjenta jak i wartość należna. Ponadto zaawansowanie choroby może postępować w zmiennym tempie, w zależności m.in. od występujących zaostrzeń. Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnego stanu związanego z zaawansowaniem choroby oszacowano wyznaczając teoretyczną wartość mediany czasu pozostawania w danym stanie, przy założeniu ustalonych wartości takich jak: początkowa wartość FEV<sub>1</sub>, roczny spadek zarówno wartości FEV<sub>1</sub> charakteryzującej chorego jak i wartości należnej tego parametru odpowiadającej populacji. W oparciu o wyznaczoną medianę czasu i założeniu wykładniczego rozkładu prawdopodobieństwa przechodzenia pacjentów do kolejnych stanów obliczono prawdopodobieństwo przejścia przypadające na cykl. Wieloetapowe obliczenia oraz konieczność poczynienia znacznej liczby założeń skutkuje wzrostem niepewności oszacowań. Niemniej, brak jest badań pozwalających bezpośrednio określić prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy tak skonstruowanymi stanami modelu, wydaje się więc, że przyjęta metoda stanowi najlepsze dostępne oszacowanie.

Włączenie do analizy rzeczywistych kosztów leczenia zaostrzeń POChP z badania Jahnz-Rózyk 2009 (koszty świadczeniodawcy i pacjenta, w przypadku współpłacenia za leki), przeskalowanych dodatkowo o współczynnik inflacji (CPI), wydaje się być najbardziej wiarygodnym sposobem, możliwym do zastosowania w analizie. Bez przeprowadzenia aktualnego badania kosztowego nie można w bardziej wiarygodny sposób ocenić w jaki sposób są aktualnie rozliczane procedury związane z leczeniem zaostrzeń POChP. Potencjalne grupy JGP, za pomocą których można dokonać rozliczenia, obejmują co najmniej kilka pozycji – zarówno z zakresu zaburzeń układu oddechowego,

jak i w obrębie układu krążenia. Dodatkowo, w ramach rozliczenia należałoby oddzielnie wycenić takie kategorie jak hospitalizacja na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii czy specjalistyczne badania. Oznacza to, że samo zakwalifikowanie pacjentów do wybranej grupy z katalogu JGP nie pozwala na rzetelne oszacowanie ogółu kosztów związanych z leczeniem ciężkich zaostrzeń. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że wprowadzenie w 2008 roku systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (katalog JGP) miało na celu rozliczanie świadczeniodawców i płatnika publicznego (NFZ) na poziomie możliwie najbliższym rzeczywistemu kosztowi poniesionemu na leczenie chorych. Można więc oczekiwać, że przybliżenie kosztów poniesionych przez płatnika rzeczywistymi kosztami leczenia zaostrzeń nie będzie skutkowało dużym przeszacowaniem czy niedoszacowaniem wyznaczanych wielkości.

Leczenie kortykosteroidami ma między innymi na celu zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń. Jednakże leczenie może mieć pewien wpływ również na występowanie zapalenia płuc. Analizując koszty wystąpienia zapalenia płuc, dokonano podziału na umiarkowane zapalenie płuc leczone w warunkach ambulatoryjnych, oraz ciężkie zapalenie płuc – wymagające hospitalizacji. Biorąc pod uwagę częstość występowania poszczególnych stopni w badaniach klinicznych zauważono, że większość z raportowanych przypadków zapalenia płuc są to przypadki ciężkie. Wobec powyższego w analizie przyjęto wyższy koszt zapalenia płuc (związany z hospitalizacją). Założenie to nie odzwierciedla rzeczywistego stanu, niemniej nie ma większego wpływu na wyniki analizy, ponieważ zapalenie płuc występuje relatywnie rzadko. Wpływ tego parametru na wyniki analizy dodatkowo testowano w analizie wrażliwości.

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

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

Nie ulega wątpliwości, że analizowana jednostka chorobowa zwiększa prawdopodobieństwo zgonu. Nie odnaleziono jednak badań oceniających wpływ choroby na śmiertelność osób w populacji

polskiej. Aby jak najlepiej nakreślić zależności dla chorych w Polsce wykorzystano wyniki badań, w których opisano wzrost śmiertelności spowodowany chorobą. Raportowane wyniki naniesiono następnie na prawdopodobieństwa zgonu uzyskane z tablic trwania życia populacji Polski, prezentowane na stronie Głównego Urzędu Statystycznego. Wykorzystanie wartości względnych pozwala zminimalizować różnice związane ze zmiennością populacji i stanowi najlepsze możliwe źródło oszacowania prawdopodobieństwa zgonu w analizie.



## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Stożek-Tutro A, Kaźmierska P, Kulik M. Analiza kliniczna. Relvar Elipta w leczeniu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
2. Zarządzenie Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf).
3. CHPL Asaris (fluktikazon + salmeterol). <http://leki.urpl.gov.pl/files/Asaris.pdf>.
4. CHPL Salmex (fluktikazon + salmeterol). <http://leki.urpl.gov.pl/files/Salmex.pdf>.
5. CHPL Seretide (fluktikazon + salmeterol 125/25). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_125.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_125.pdf).
6. CHPL Seretide (fluktikazon + salmeterol 250/25). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_250.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_250.pdf).
7. CHPL Seretide (fluktikazon + salmeterol 50/25). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_50.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_50.pdf).
8. CHPL Seretide Dysk (fluktikazon + salmeterol 100/50). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_Dysk\\_100.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_Dysk_100.pdf).
9. CHPL Seretide Dysk (fluktikazon + salmeterol 250/50). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_Dysk\\_250.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_Dysk_250.pdf).
10. CHPL Seretide Dysk (fluktikazon + salmeterol 500/50). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide\\_Dysk\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Seretide_Dysk_500.pdf).
11. ChPL Salmeson (flutykazon + salmeterol 250/50 i 500/50). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2013-08-05\\_2013-05-17\\_-\\_salmeson\\_inhalation\\_powder\\_pre-dispensed\\_spc\\_pl\\_clean.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2013-08-05_2013-05-17_-_salmeson_inhalation_powder_pre-dispensed_spc_pl_clean.pdf).
12. FIND-A1 FEV1 & FVC: Alpha-1 Awareness UK. <http://www.alpha1awareness.org.uk/diagnosis/find-a1/fev1-fvc/> (20.2.2014).
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (6.6.2012).
14. Gonzalez McQuire S, Svedster H, Yu-Isenberg K. FF/VI COPD Economic model report.
15. Economic Model of Relovair in COPD.
16. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S. [Costs of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care in 2007--results of multicenter Polish study]. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2009; 26(153):208–214.
17. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S, i in. [Costs of chronic obstructive pulmonary disease in patients treated in ambulatory care in Poland]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2011; 79(5):337–342.
18. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson J-A, i in. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respiratory research*. 2005; 6:98.
19. Sunyer J, Antó JM, McFarlane D, i in. Sex differences in mortality of people who visited emergency rooms for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998; 158(3):851–856.
20. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (24.2.2014).
21. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_14807\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm) (28.2.2014).
22. Boros PW, Lubiński W. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2012; 122(3):73–81.
23. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_658\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_658_PLK_HTML.htm) (20.2.2014).
24. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, i in. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010; 363(12):1128–1138.
25. Agusti A, Teresa L, Backer W, i in. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/ salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; (erj00542):
26. Raport Clinical Trial do badania HZC115805 (NCT01627327). study to evaluate the 24-hour pulmonary function profile of fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) inhalation powder 100/25mcg once daily compared

- with tiotropium bromide Inhalation powder 18mcg once daily in subjects with COPD who have or are at risk for co-morbid cardiovascular disease. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01627327?term=nct01627327&rank=1>.
27. Ringbaek T, Seersholm N, Viskum K. Standardised mortality rates in females and males with COPD and asthma. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005; 25(5):891–895.
  28. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, i in. Chronic obstructive pulmonary disease in older persons: A comparison of two spirometric definitions. *Respiratory Medicine*. 2010;
  29. Tytuła A, Gąszcz K, Krakowska S. Analiza wpływu na budżet. Relvar Elipta w leczeniu astmy oskrzelowej oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
  30. Obwieszczenie 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. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (26.5.2014).
  31. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2013). <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043> (26.5.2014).
  32. Jahnz-Rózyk K, Targowski T, From S. [Comparison of outpatient and inpatient costs of moderate and severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in Poland]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2008; 76(6):426–431.
  33. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2013. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_1634\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm) (24.2.2014).
  34. Postępowanie w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych – aktualizacja (2009) wytycznych British Thoracic Society. <http://www.mp.pl/artykuly/48435.html> (24.2.2014).
  35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 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> (24.2.2014).
  36. Uchwała Nr 5/2014/II - Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=6041> (27.5.2014).
  37. Zarządzenie Nr 69/2013/DSOZ - Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5800> (27.5.2014).
  38. Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5912> (24.2.2014).
  39. Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. *The American journal of managed care*. 2009; 15(4):226–232.
  40. Spencer M, Briggs AH, Grossman RF, i in. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *PharmacoEconomics*. 2005; 23(6):619–637.
  41. Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, i in. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. *Applied health economics and health policy*. 2013; 11(3):259–274.
  42. Price D, Gray A, Gale R, i in. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respiratory medicine*. 2011; 105(11):1635–1647.
  43. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MPMH, Monz BU, i in. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2005; 8(1):32–46.
  44. Rutten-van Mölken MPMH, Goossens LMA. Cost effectiveness of pharmacological maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence and methodological issues. *PharmacoEconomics*. 2012; 30(4):271–302.
  45. Gani R, Griffin J, Kelly S, i in. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group*. 2010; 19(1):68–74.
  46. Earnshaw S, Wilson M, Dalal A, i in. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50µg) in the treatment of COPD. *Respiratory Medicine*. 2009; 103(1):12–21.
  47. Magda S. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease - Data from the ECLIPSE study. *Mædica*. 2010; 5(3):223–224.

48. Geitona M, Hatzikou M, Bania E. Economic Evaluation of Indacaterol Versus Tiotropium or Formoterol for Patients with Moderate to Severe Copd in Greece. *Value in Health*. 2011; 14(7):A493–A493.
49. Hertel N, Kotchie RW, Samyshkin Y, i in. Cost-effectiveness of available treatment options for patients suffering from severe COPD in the UK: a fully incremental analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012; 7:183–199.
50. Hogan TJ, Geddes R, Gonzalez ER. An economic assessment of inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide pressurized metered dose inhaler in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical therapeutics*. 2003; 25(1):285–297.
51. Brosa M, Diaz S, Miravittles M, i in. Cost-effectiveness analysis of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in Spain. *Value in Health*. 2009; 12(7):A302.
52. Chuck A, Jacobs P, Mayers I, i in. Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*. 2008; 15(8):437–443.
53. Eandi M, Dal Negro R, Iannazzo S, i in. Inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients: cost-effectiveness and health care budget impact in Italy. *Inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients. ISPOR 8th European Congress*; 2005; -:PRS4–PRS4.
54. Maniadakis N, Tzanakis N, Fragoulakis V, i in. Economic evaluation of tiotropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Greece. *Current medical research and opinion*. 2006; 22(8):1599–1607.
55. Rutten-van Mólken MPMH, Oostenbrink JB, Miravittles M, i in. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2007; 8(2):123–135.
56. Naik S, Kamal KM, Keys PA, i in. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2010; 2:25–36.
57. Dal NR, Eandi M, Pradelli L, i in. Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2007; 2(2):169–176.
58. Nishimura S, Kobayashi M, Hasegawa T. Cost-effectiveness analysis of Tiotropium for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients in Japan. *Value in Health*. 2005; 8(3):327.
59. Van der Palen J, Monninkhof E, van der Valk P, i in. Cost effectiveness of inhaled steroid withdrawal in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006; 61(1):29–33.
60. Ansari K, Keaney N, Taylor I, i in. Muscle weakness, health status and frequency of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgraduate medical journal*. 2012; 88(1041):372–376.
61. Antoniu SA. Effects of inhaled therapies on health-related quality of life in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2010; 10(2):155–162.
62. Antonelli-Incalzi R, Pedone C, Scarlata S, i in. Correlates of mortality in elderly COPD patients: focus on health-related quality of life. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2009; 14(1):98–104.
63. Arne M, Janson C, Janson S, i in. Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scandinavian journal of primary health care*. 2009; 27(3):141–147.
64. Balcells E, Gea J, Ferrer J, i in. Factors affecting the relationship between psychological status and quality of life in COPD patients. *Health and quality of life outcomes*. 2010; 8:108.
65. Bartziokas K, Papaioannou AI, Minas M, i in. Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: a prospective study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2011; 24(5):625–631.
66. Blinderman CD, Homel P, Billings JA, i in. Symptom distress and quality of life in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of pain and symptom management*. 2009; 38(1):115–123.
67. Borge CR, Wahl AK, Moum T. Pain and quality of life with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart & lung: the journal of critical care*. 2011; 40(3):e90–101.
68. Braido F, Baiardini I, Balestracci S, i in. Chronic obstructive pulmonary disease patient well-being and its relationship with clinical and patient-reported outcomes: a real-life observational study. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2011; 82(4):335–340.
69. Bridevaux P-O, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, i in. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax*. 2008; 63(9):768–774.
70. Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, i in. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *The European respiratory journal*. 2010; 35(3):532–539.

71. Burgel P-R, Escamilla R, Perez T, i in. Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. *Respiratory medicine*. 2013; 107(2):233–241.
72. Cope S, Zhang J, Williams J, i in. Efficacy of once-daily indacaterol 75 µg relative to alternative bronchodilators in COPD: a study level and a patient level network meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 2012; 12:29.
73. DiBonaventura M daCosta, Paulose-Ram R, Su J, i in. The burden of chronic obstructive pulmonary disease among employed adults. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012; 7:211–219.
74. Eisner MD, Iribarren C, Yelin EH, i in. The impact of SHS exposure on health status and exacerbations among patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2009; 4:169–176.
75. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, i in. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respiratory medicine*. 2009; 103(8):1201–1208.
76. Feldman GJ. Improving the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2013; 8:89–96.
77. Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, i in. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC public health*. 2011; 11:612.
78. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, i in. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respiratory research*. 2010; 11:63.
79. Groneberg-Kloft B, Fischer A, Welte T. Fixed combination therapies in COPD--effect on quality of life. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2007; 2(4):551–557.
80. Haave E, Hyland ME, Skumlien S. The relation between measures of health status and quality of life in COPD. *Chronic respiratory disease*. 2006; 3(4):195–199.
81. Han MK, Curran-Everett D, Dransfield MT, i in. Racial differences in quality of life in patients with COPD. *Chest*. 2011; 140(5):1169–1176.
82. Hesselink AE, van der Windt DAWM, Penninx BWJH, i in. What predicts change in pulmonary function and quality of life in asthma or COPD? *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2006; 43(7):513–519.
83. Heyworth ITM, Hazell ML, Linehan MF, i in. How do common chronic conditions affect health-related quality of life? *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2009; 59(568):e353–358.
84. Janssen DJA, Franssen FME, Wouters EFM, i in. Impaired health status and care dependency in patients with advanced COPD or chronic heart failure. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2011; 20(10):1679–1688.
85. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group*. 2010; 19(4):315–325.
86. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, i in. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Annals of family medicine*. 2006; 4(3):253–262.
87. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 7:CD009285.
88. Katsura H, Yamada K, Wakabayashi R, i in. Gender-associated differences in dyspnoea and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2007; 12(3):427–432.
89. Kennedy A, Bower P, Reeves D, i in. Implementation of self management support for long term conditions in routine primary care settings: cluster randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2013; 346:f2882.
90. Kühl K, Schürmann W, Rief W. Mental disorders and quality of life in COPD patients and their spouses. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2008; 3(4):727–736.
91. Marin JM, Cote CG, Diaz O, i in. Prognostic assessment in COPD: health related quality of life and the BODE index. *Respiratory medicine*. 2011; 105(6):916–921.
92. Martín A, Rodríguez-González Moro JM, Izquierdo JL, i in. Health-related quality of life in outpatients with COPD in daily practice: the VICE Spanish Study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2008; 3(4):683–692.
93. McKenna SP, Twiss J, Crawford SR, i in. The living with chronic obstructive pulmonary disease scale was successfully adapted for use in Southern European (Italian and Spanish) and Eastern European (Russian) cultures. *Journal of clinical epidemiology*. 2012; 65(8):906–914.
94. Miravittles M, Naberan K, Cantoni J, i in. Socioeconomic status and health-related quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2011; 82(5):402–408.



95. Morice AH, Celli B, Kesten S, i in. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respiratory medicine*. 2010; 104(11):1659–1667.
96. Moy ML, Reilly JJ, Ries AL, i in. Multivariate models of determinants of health-related quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of rehabilitation research and development*. 2009; 46(5):643–654.
97. Niesink A, Trappenburg JCA, de Weert-van Oene GH, i in. Systematic review of the effects of chronic disease management on quality-of-life in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2007; 101(11):2233–2239.
98. Alemayehu B, Aubert RE, Feifer RA, i in. Comparative analysis of two quality-of-life instruments for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2002; 5(5):437–442.
99. Alvarez-Mon M, Miravittles M, Morera J, i in. Treatment with the immunomodulator AM3 improves the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest*. 2005; 127(4):1212–1218.
100. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, i in. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003; 58(5):399–404.
101. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, i in. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2003; 22(6):912–919.
102. Curtis JR, Patrick DL. The assessment of health status among patients with COPD. *The European respiratory journal. Supplement*. 2003; 41:36s–45s.
103. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, i in. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002; 122(1):47–55.
104. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, i in. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *The European respiratory journal*. 2002; 19(3):405–413.
105. Gigliotti F, Grazzini M, Stendardi L, i in. Quality of life and functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update. *Respiratory medicine*. 2002; 96(6):373–374.
106. Jacobs JE, van de Lisdonk EH, Smeele I, i in. Management of patients with asthma and COPD: monitoring quality of life and the relationship to subsequent GP interventions. *Family practice*. 2001; 18(6):574–580.
107. 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.
108. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, i in. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004; 59(5):387–395.
109. Nannini L, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003; (4):CD003794.
110. Omachi TA, Sarkar U, Yelin EH, i in. Lower health literacy is associated with poorer health status and outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of general internal medicine*. 2013; 28(1):74–81.
111. Orbon KH, Schermer TR, van der Gulden JW, i in. Employment status and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International archives of occupational and environmental health*. 2005; 78(6):467–474.
112. Pakhale S, Wood-Dauphinee S, Spahija A, i in. Validation of a new questionnaire with generic and disease-specific qualities: the McGill COPD Quality of Life Questionnaire. *Canadian respiratory journal: journal of the Canadian Thoracic Society*. 2012; 19(6):367–372.
113. Pickard AS, Wilke C, Jung E, i in. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respiratory medicine*. 2008; 102(4):519–536.
114. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, i in. Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9485):563–571.
115. Reardon JZ, Lareau SC, ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of medicine*. 2006; 119(10 Suppl 1):32–37.
116. Rivera-Fernández R, Navarrete-Navarro P, Fernández-Mondejar E, i in. Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Critical care medicine*. 2006; 34(9):2317–2324.
117. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2012; 25(1):40–47.
118. McGlone S, Venn A, Walters EH, i in. Physical activity, spirometry and quality-of-life in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2006; 3(2):83–88.
119. Sanchez FF, Faganello MM, Tanni SE, i in. Relationship between disease severity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]*. 2008; 41(10):860–865.

120. Santo Tomas LH, Varkey B. Improving health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2004; 10(2):120–127.
121. Scharloo M, Kaptein AA, Schlösser M, i in. Illness perceptions and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2007; 44(7):575–581.
122. Seemungal TAR, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD—a review of potential interventions. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2009; 4:203–223.
123. Spencer S, Karner C, Cates CJ, i in. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011; (12):CD007033.
124. Ståhl E, Jansson S-A, Jonsson A-C, i in. Health-related quality of life, utility, and productivity outcomes instruments: ease of completion by subjects with COPD. *Health and quality of life outcomes*. 2003; 1:18.
125. Stavem K, Lossius MI, Kvien TK, i in. The health-related quality of life of patients with epilepsy compared with angina pectoris, rheumatoid arthritis, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2000; 9(7):865–871.
126. Sundh J, Janson C, Lisspers K, i in. Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) and mortality. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012; 7:833–842.
127. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, i in. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2003; 21(1):74–81.
128. Tonnel A-B, Perez T, Grosbois J-M, i in. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2008; 3(2):301–310.
129. Tonnel A-B, Tillie-Leblond I, Attali V, i in. Predictive factors for evaluation of response to fluticasone propionate/salmeterol combination in severe COPD. *Respiratory medicine*. 2011; 105(2):250–258.
130. Troosters T, Celli B, Lystig T, i in. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *The European respiratory journal*. 2010; 36(1):65–73.
131. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, i in. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group*. 2011; 20(3):257–268.
132. Uijen AA, Bischoff EW, Schellevis FG, i in. Continuity in different care modes and its relationship to quality of life: a randomised controlled trial in patients with COPD. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2012; 62(599):e422–428.
133. Valero C, Monteagudo M, Llagostera M, i in. Evaluation of a combined strategy directed towards health-care professionals and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): information and health education feedback for improving clinical monitoring and quality-of-life. *BMC public health*. 2009; 9:442.
134. Van Stel HF, Maillé AR, Colland VT, i in. Interpretation of change and longitudinal validity of the quality of life for respiratory illness questionnaire (QoLRIQ) in inpatient pulmonary rehabilitation. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2003; 12(2):133–145.
135. Voll-Aanerud M, Eagan TML, Wentzel-Larsen T, i in. Respiratory symptoms, COPD severity, and health related quality of life in a general population sample. *Respiratory medicine*. 2008; 102(3):399–406.
136. Weatherall M, Marsh S, Shirtcliffe P, i in. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry. *The European respiratory journal*. 2009; 33(5):1025–1030.
137. 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.
138. 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.
139. Wyrwich KW, Fihn SD, Tierney WM, i in. Clinically important changes in health-related quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease: an expert consensus panel report. *Journal of general internal medicine*. 2003; 18(3):196–202.
140. Wyrwich KW, Tierney WM, Babu AN, i in. A comparison of clinically important differences in health-related quality of life for patients with chronic lung disease, asthma, or heart disease. *Health services research*. 2005; 40(2):577–591.
141. Wyrwich KW, Metz SM, Kroenke K, i in. Measuring patient and clinician perspectives to evaluate change in health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of general internal medicine*. 2007; 22(2):161–170.
142. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, i in. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 7:CD002991.

143. Yohannes AM. Health status and quality of life after acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2007; 16(2):357–358.
144. Zwar NA, Hermiz O, Comino E, i in. Care of patients with a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: a cluster randomised controlled trial. *The Medical journal of Australia*. 2012; 197(7):394–398.
145. Sundh J, Ställberg B, Lisspers K, i in. Co-morbidity, body mass index and quality of life in COPD using the Clinical COPD Questionnaire. *COPD*. 2011; 8(3):173–181.
146. Yorgancioglu A, Havlucu Y, Celik P, i in. Relation between quality of life and morbidity and mortality in COPD patients: Two-year follow-up study. *COPD*. 2010; 7(4):248–253.
147. Maleki-Yazdi MR, Lewczuk CK, Haddon JM, i in. Early detection and impaired quality of life in COPD GOLD stage 0: a pilot study. *COPD*. 2007; 4(4):313–320.



## 11. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 71.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3.5 (str. 39)
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.2 (str.58)
2. analizę wrażliwości	Rozdz.5.3 (str. 63)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 12.2.1 (str. 119)
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57
3. 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;	-
4. 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;	Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 10-Tabela 11, Tabela 13, Tabela 15-Tabela 18, Tabela 21-Tabela 22, Tabela 24, Tabela 35-Tabela 36. Zestawienie parametrów: załączony arkusz Excel
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 (str. 21)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
<b>§ 5.4</b>	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela				
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.	-				
<b>§ 5.5</b>					
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="528 383 975 465">1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</td> <td data-bbox="975 383 1407 465">Tabela 54, Tabela 56</td> </tr> <tr> <td data-bbox="528 465 975 555">2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</td> <td data-bbox="975 465 1407 555">Tabela 55, Tabela 57</td> </tr> </table>	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Tabela 54, Tabela 56	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Tabela 55, Tabela 57
1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Tabela 54, Tabela 56				
2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Tabela 55, Tabela 57				
<b>§ 5.6</b>					
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="528 607 975 875">1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</td> <td data-bbox="975 607 1407 875">Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57</td> </tr> </table>	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57		
	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="528 875 975 1021">2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną (...)</td> <td data-bbox="975 875 1407 1021">Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57</td> </tr> </table>	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną (...)	Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57		
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną (...)	Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57				
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="528 1021 975 1189">3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</td> <td data-bbox="975 1021 1407 1189">Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57</td> </tr> </table>	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57			
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Tabela 54, Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57				
<b>§ 5.7</b>					
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.11 (str. 29)				
<b>§ 5.8</b>					
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 12.2.2 (str. 131)				
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>					
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Tabela 58				
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Tabela 58				
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.3 (str. 63)				
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>					
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Tabela 56, Tabela 57				
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Tabela 54, Tabela 55				
<b>§ 5.11</b>					

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.4 (str. 22)
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 12.2.1 (str. 119)
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9 (str. 101)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9 (str. 101)

## 12. ANEKS

### 12.1. Walidacja wewnętrzna – zestawienie testowanych wartości

Tabela 72  
Walidacja wewnętrzna modelu FF + VI (100 µg/25 µg) vs. FP + SAL (1000/100 µg)

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
<b>Ustawienia ogólne modelu</b>						
Horyzont czasowy	Time horizon	36 lat	10 lat	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity ↓↓	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 42168,41
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 3,2483
				FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY ↓	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 3,2002
Koszt zaostreżeń	Exacerbation cost	Default (Jahnz-Różyk 2009)	0	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity ↓↓	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 15715,53
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY =	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175
				FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY =	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282
Wartości użyteczności	Utility	Default	0	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity =	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↓↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 0
				FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY ↓↓	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 0
Stopa dyskontowa dla kosztów	Costs discount rate	5%	0%	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity ↑↑	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 95742,17

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY =	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175
				FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY =	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	Outcomes discount rate	3,5%	0%	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity =	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 5,7482
				FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY ↑	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 5,615
				<b>Charakterystyka pacjentów</b>		
Średni wiek	Mean age	63,6	40	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity ↑↑	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 111023,65
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 7,1519
				FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY ↑	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 7,0005
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
			80	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity ↓↓	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 27664,36
			FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 2,2888	
			FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY ↓	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 2,2497	
			0%	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity ↓	FP+SAL (1000/100 µ) Total costs: 50130,81
FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,4821				
FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY ↑	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,3877				
FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████				
100%	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity ↑	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 74367,64			
	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,1405			
	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY ↓	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,0614			
Odsetek pacjentów z przebytymi zaostrzeniami	Proportion of patients with a history of exacerbations	48%		FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,4821
				FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY ↑	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,3877
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity ↑	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 74367,64
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,1405
FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY ↓	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,0614				

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Spodziewana liczba zaostrzeń	Expected exacerbations	Default	0,001	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity ↓↓	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 15976,63
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 5,0362
				FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY ↑	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 5,0017
Śmiertelność	Mortality (Van Frago 2010)	Default	0	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 60388,48	Koszt całkowity ↑↑	FP + SAL (1000/100 µ) Total costs: 137326,45
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↑↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 7,9056
				FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 4,2282	QALY ↑↑	FP + SAL (1000/100 µ) QALY: 7,7317

Tabela 73  
Walidacja wewnętrzna modelu FF + VI (100 µg/25 µg) vs. TIO (18 µg)

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
<b>Ustawienia ogólne modelu</b>						
Horyzont czasowy	Time horizon	36lat	10 lat	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				TIO (18 µg) Total costs: 63791,38	Koszt całkowity ↓↓	TIO (18 µg) Total costs: 44478,85
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 3,2483
				TIO (18 µg) QALY: 4,1937	QALY ↓	TIO (18 µg) QALY: 3,1801
Koszt zaostrzeń	Exacerbation cost	Default (Jahnz-Rózyk 2009)	0	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				TIO (18 µg) Total costs: 63791,38	Koszt całkowity ↓↓	TIO (18 µg) Total costs: 14495,84
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY =	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175
				TIO (18 µg) QALY: 4,1937	QALY =	TIO (18 µg) QALY: 4,1937

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Wartości użyteczności	Utility	Default	0	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				TIO (18 µg) Total costs: 63791,38	Koszt całkowity =	TIO (18 µg) Total costs: 63791,38
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↓↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 0
				TIO (18 µg) QALY: 4,1937	QALY ↓↓	TIO (18 µg) QALY: 0
Stopa dyskontowa dla kosztów	Costs discount rate	5%	0%	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				TIO (18 µg) Total costs: 63791,38	Koszt całkowity ↑↑	TIO (18 µg) Total costs: 101222,51
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY =	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175
				TIO (18 µg) QALY: 4,1937	QALY =	TIO (18 µg) QALY: 4,1937
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	Outcomes discount rate	3,5%	0%	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity =	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				TIO (18 µg) Total costs: 63791,38	Koszt całkowity =	TIO (18 µg) Total costs: 63791,38
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 5,7482
				TIO (18 µg) QALY: 4,1937	QALY ↑	TIO (18 µg) QALY: 5,5614
Charakterystyka pacjentów						
Średni wiek	Mean age	63,6	40	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				TIO (18 µg) Total costs: 63791,38	Koszt całkowity ↑↑	TIO (18 µg) Total costs: 117533,32
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 7,1519
				TIO (18 µg) QALY: 4,1937	QALY ↑	TIO (18 µg) QALY: 6,9425
			80	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				TIO (18 µg) Total costs: 63791,38	Koszt całkowity ↓↓	TIO (18 µg) Total costs: 29118,72
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 2,2888
				TIO (18 µg) QALY: 4,1937	QALY ↓	TIO (18 µg) QALY: 2,2348
Odsetek pacjentów z przebytymi zaostrzeniami	Proportion of patients with a history of exacerbations	48%	0%	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				TIO (18 µg) Total costs: 63791,38	Koszt całkowity ↓	TIO (18 µg) Total costs: 53128,02
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,4821



Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				TIO (18 µg) QALY: 4,1937	QALY ↑	TIO (18 µg) QALY: 4,346
			100%	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				TIO (18 µg) Total costs: 63791,38	Koszt całkowity ↑	TIO (18 µg) Total costs: 78032,24
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,1405
				TIO (18 µg) QALY: 4,1937	QALY ↓	TIO (18 µg) QALY: 4,0377
Spodziewana liczba zaostżeń	Expected exacerbations	Default	0,001	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				TIO (18 µg) Total costs: 63791,38	Koszt całkowity ↓↓	TIO (18 µg) Total costs: 14756,76
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 5,0362
				TIO (18 µg) QALY: 4,1937	QALY ↑	TIO (18 µg) QALY: 5,0084
Śmiertelność	Mortality (Van Fragoso 2010)	Default	0	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████	Koszt całkowity ↑↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) Total costs: ██████████
				TIO (18 µg) Total costs: 63791,38	Koszt całkowity ↑↑	TIO (18 µg) Total costs: 145558,2
				FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 4,3175	QALY ↑↑	FF + VI (100 mcg/25 mcg) QALY: 7,9056
				TIO (18 µg) QALY: 4,1937	QALY ↑↑	TIO (18 µg) QALY: 7,6699

## 12.2. Strategie wyszukiwania

### 12.2.1. 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 opracowań wtórnych dotyczących jakości życia pacjentów z POChP przedstawione są w tabelach poniżej (Tabela 74, Tabela 75, Tabela 76).

**Tabela 74.**  
Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych dotyczących analiz ekonomicznych w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników 20.11.2013
#1	economics	588373
#2	economical	15033
#3	economic*	486061
#4	cost utility	8800
#5	cost-utility	2382
#6	cost-effectiveness	82799
#7	cost effectiveness	82799
#8	cost minimization	1258
#9	cost-minimization	642
#10	cost minimisation	293
#11	cost-minimisation	199
#12	cost consequences	10064
#13	cost-consequences	208
#14	cost benefit	74750
#15	cost-benefit	74750
#16	economic	664629

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników 20.11.2013
#17	(((((economic) OR cost-benefit) OR cost benefit) OR cost-consequences) OR cost-consequences) OR cost consequences) OR cost-minimisation) OR cost minimisation) OR cost-minimization) OR cost minimization) OR cost effectiveness) OR cost-effectiveness) OR cost-utility) OR cost utility) OR economic*) OR economical) OR economics)	713539
#18	CORD	207656
#19	chronic obstructive respiratory disease	38619
#20	CAL	22113
#21	chronic airflow limitation	37981
#22	COAD	38005
#23	chronic obstructive airway disease	38346
#24	COLD	168680
#25	chronic obstructive lung disease	40347
#26	chronic obstructive pulmonary disease	37609
#27	(((((COPD) OR chronic obstructive pulmonary disease) OR chronic obstructive lung disease) OR COLD) OR chronic obstructive airway disease) OR COAD) OR chronic airflow limitation) OR CAL) OR chronic obstructive respiratory disease) OR CORD)	406777
#28	long-acting beta-2 agonist drug	735
#29	LABA	758
#30	beta-2-adrenergic	3320
#31	β2 -adrenergic agonists	781
#32	β2 -adrenergic receptor agonists	598
#33	USAN	150
#34	vilanterol	51
#35	"vilanterol trifenate"	8
#36	glucocorticoid	183605
#37	IGC	819
#38	"inhaled GC"	20
#39	"inhaled glucocorticoids GC"	59
#40	GC	62312
#41	fluticasone	3246

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników 20.11.2013
#42	"fluticasone furoate"	125
#43	(((((("fluticasone furoate") OR fluticasone) OR fluticasone) OR GC) OR "inhaled glucocorticoids GC") OR "inhaled GC") OR IGC) OR glucocorticoid) OR "vilanterol trifenate") OR vilanterol) OR USAN) OR β2-adrenergic receptor agonists) OR β2-adrenergic agonists) OR beta-2-adrenergic) OR LABA) OR long-acting beta-2 agonist drug	250502
#44	(((((COPD) OR chronic obstructive pulmonary disease) OR chronic obstructive lung disease) OR COLD) OR chronic obstructive airway disease) OR COAD) OR chronic airflow limitation) OR CAL) OR chronic obstructive respiratory disease) OR CORD)) AND ((((((economic) OR cost-benefit) OR cost benefit) OR cost-consequences) OR cost-consequences) OR cost consequences) OR cost-minimisation) OR cost minimisation) OR cost-minimization) OR cost minimization) OR cost effectiveness) OR cost-effectiveness) OR cost-utility) OR cost utility) OR economic*) OR economical) OR economics))) AND ((((((("fluticasone furoate") OR fluticasone) OR fluticasone) OR GC) OR "inhaled glucocorticoids GC") OR "inhaled GC") OR IGC) OR glucocorticoid) OR "vilanterol trifenate") OR vilanterol) OR USAN) OR β2-adrenergic receptor agonists) OR β2-adrenergic agonists) OR beta-2-adrenergic) OR LABA) OR long-acting beta-2 agonist drug)	141

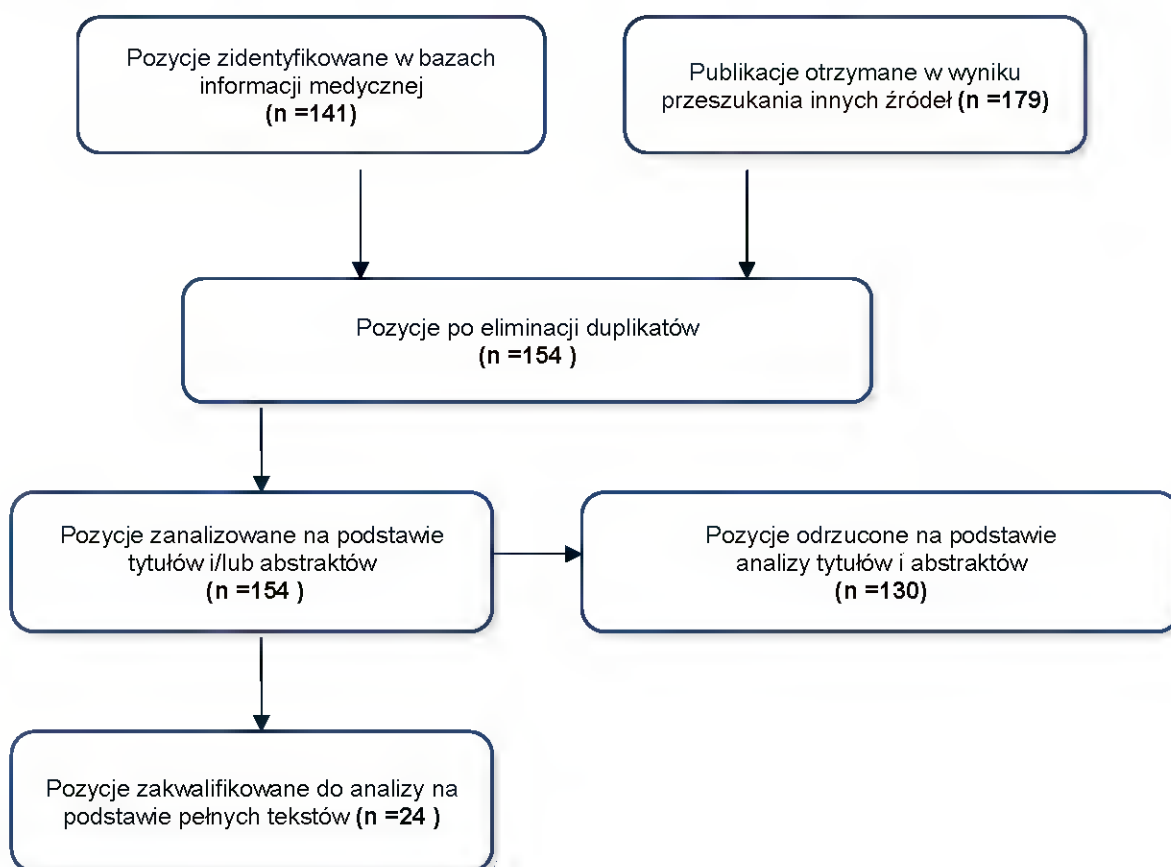
Tabela 75. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy

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

Tabela 76. Liczba odnalezionych publikacji z innych źródeł

Baza	Słowo kluczowe	Liczba doniesień odnalezionych	Liczba doniesień spełniających kryteria wyszukiwania
CEAr	COPD	33	5
CRD (DARE, NHS, HTA)	(((((economic) OR cost-benefit) OR cost benefit) OR cost-consequences) OR cost-consequences) OR cost consequences) OR cost-minimisation) OR cost minimisation) OR cost-minimization) OR cost minimization) OR cost effectiveness) OR cost-effectiveness) OR cost-utility) OR cost utility) OR economic*) OR economical) OR economics) AND ((((((COPD) OR chronic obstructive pulmonary disease) OR chronic obstructive lung disease) OR COLD) OR chronic obstructive airway disease) OR COAD) OR chronic airflow limitation) OR CAL) OR chronic obstructive respiratory disease) OR CORD):TI IN DARE, NHSEE	46	10
ISPOR	'COPD' Chronic Obstructive Pulmonary Disease	92	5

**Schemat 1.**  
**Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne - POChP**



W wyniku przeprowadzonego przeszukania wyodrębniono 1 przegląd analiz ekonomicznych opublikowany w 2012 roku Rutten-van Molken 2012 [44].

Przegląd Rutten-van Molken 2012 [44] oparł się na publikacjach dotyczących efektywności kosztowej leczenia farmakologicznego w POChP. Opracowanie objęło przeszukania w bazach: MEDLINE, EMBASE, NHS\_EED, EURONHEED. Przeszukaniem objęto publikacje wydane do 1 listopada 2011 roku. Autorzy przeglądu wyodrębnili łącznie 40 publikacji, z czego 16 badań klinicznych, 14 modeli Markowa, 8 badań obserwacyjnych, oraz 2 inne badania, które spełniały założone kryteria. Głównymi kryteriami włączenia publikacji do przeglądu Rutten-van Molken 2012 [44] były:

- populacja pacjentów z POChP,
- badany lek stosowany jest do leczenia podtrzymującego (nie dla zaostrzeń),
- nie stosowano terapii zastępczej (Alfa1-antychymotrypsyny),
- populacja nie szczepiona na grypę i pneumokoki,
- przeprowadzono pełną ocenę ekonomiczną – porównanie kosztów i efektów zdrowotnych dla dwóch lub więcej interwencji,

- nie założono żadnych kryteriów dodatkowych na badanie: dopuszczalne oceny ekonomiczne na podstawie: badań empirycznych, badań klinicznych, decyzji analitycznych, modeli i badań obserwacyjnych,
- oryginalna praca naukowa.

Z powyższego przeglądu na potrzeby niniejszej analizy wyodrębniono te, w których uwzględniono ocenę leczenia substancją fluticasone furoate w terapii skojarzonej z vilanterolem lub ocenę następujących terapii (określone w schemacie PICO analizy - APD):

- fluticasone propionate,
- tiotropium.

Dodatkowo, ze względu na opracowane kryteria włączenia wybrano jedynie publikacje analiz opierających się na modelowaniu, nie uwzględniano badań obserwacyjnych oraz klinicznych.

Następnie przeprowadzono przeszukanie systematyczne analiz ekonomicznych opublikowanych po 01.11.2011 zgodnie ze strategią i kryteriami zaprezentowanymi w tabelach powyżej (Tabela 74, Tabela 75). Szukano publikacji dotyczących opracowanych modeli również w referencjach oraz w zasobach Internetu. W wyniku powyższego przeszukania odnaleziono dodatkowo 4 publikacje (Geitona 2011 [48], Hertel 2012 [49], Hogan 2003 [50], Price 2013 [41]), które spełniały założone kryteria włączenia.

Poniżej w tabeli (Tabela 77) skompilowano podstawowe dane oraz wybrane wyniki analiz z przeglądu Rutten-van Molken 2012 [44] oraz dodatkowo odnalezionych późniejszych publikacji analiz ekonomicznych.

Tabela 77.  
Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych.

Autor	Tytuł	Opis badania / populacja/model	Interwencje badane	Punkty końcowe	Perspektywa	Długość cyklu	Horizont czasowy	Dyskontowanie	Źródła użyteczności	Kraj	Wyniki
Brosa 2009 [51]	Cost-effectiveness analysis of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in Spain	drzewo decyzyjne	Tiotropium vs. ipratropium • Tiotropium plus standard therapy (ST) vs. ST	liczba zaostrzeń, liczba wizyt szpitalnych, koszty, LYG, ICER (LYG)	płatnik publiczny		dożywotni	b.d.	b.d.	Hiszpania	Przewaga tiotropium vs ST pod względem liczby zaostrzeń (25,5 vs 34,3 na 100 pacjentów) i hospitalizacji ze względu na zaostrzenie (4,1 vs 6,5 na 100 pacjentów); zmniejszenie śmiertelności jednego roku (2,2 vs 3,6 zgonów na 100 leczonych pacjentów). podobne wyniki uzyskano porównując tiotropium vs ipratropium, redukcję 10,7 liczby zaostrzeń; 4,4 liczby hospitalizacji ze względu na zaostrzenie i 2,4 liczby zgonów na 100 leczonych pacjentów. Tiotropium jest związana z większą długość życia, zwiększa 0,115 i 0,203 do roku życia w porównaniu z ST ipratropium, odpowiednio. Leczenia pacjenta POChP tiotropium zamiast ST miał ICER 2873 € za LYG, podczas gdy ICER dla tiotropium w porównaniu z ipratropium wyniosło 4208 € za LYG.
Chuck 2008 [52]	Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease	Model Markowa	GS+LABA, LABA alone	QALY, przeżycie, stopień zaostrzenia, koszty w zależności od ciężkości choroby	płatnika (społeczna)	3 miesiące	dożywotni i 3 letni	DYSKONTOWA NIE: 3,5% koszty, 3,5% efekty	Paterson 2000; Spencer 2001	Kanada	terapia GS+LABA to koszt 39.000 dolarów za QALY u pacjentów z chorobą w stadium 3; 47,500 dolarów za QALY u pacjentów z etapów 2 i 3 choroby i 450 333 dolarów za QALY dla wszystkich chorych na POChP. Wyniki były wytrzymałe na różne założenia testowane w symulacji Monte Carlo.
Eandi 2005 (ISPOR) [53]	Inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients: cost-effectiveness and health care budget impact in Italy	Model Markowa : 5 stanów (mild, moderate, severe, v.severe, death)	salmeterol/fluticasone (F/S); formoterol/budesonid (F/B); Fluticasone alone (F); Salmeterol (S) alone, kortykosteroidy (C)	ICER, koszty hospitalizacji, liczba zaostrzeń	płatnik publiczny (koszty pośrednie i bezpośrednie) - koszty społeczne i pacjenta		1,5,10 lat	b.d.	brak	Włochy	Zaostrzenia/pacjenta - C-12,04; S - 10,07; F - 10,14; S/F - 9,09; F/B - 9,66. Dni wolne od zaostrzeń/pacjenta: C - 0, S - 55, F - 37, S/F - 257, F/B - 220. Koszty pośrednie na pacjenta: C - 34,632.09 euro, S - 33,369.28 euro, F - 34,754.38 euro, F/B - 33,944.51 euro

Autor	Tytuł	Opis badania / populacja / model	Interwencje badane	Punkty końcowe	Perspektywa	Długość cyklu	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Źródła użyteczności	Kraj	Wyniki
Earnshaw 2009 [46]	Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 mg) in the treatment of COPD	Model decyzyjny Markowa, 4 stany (moderate, severe, very severe, death) - definicje stanów oparte na Badaniu TORCH	fluticasone propionate/salmeterol 500/50 mg treatment, salmeterol 50 mg, and fluticasone propionate 500 mg brak leczenia	koszty całkowite, QALY, ICER	płatnik publiczny i ubezpieczyciel	1 rok (?)	dożywotni	3 % koszty, 3% efekty	Borg 2004, Oostenbrink	USA	W porównaniu do leczenia zachowawczego, terapia z zastosowaniem propionianu flutikazonu / salmeterol 500/50 mg. - (ICER) = 33.865 dolarów / QALY. salmeterol 50 mg ICER = 20,797 dolarów / QALY. Propionian flutikazonu 500 Mg dominuje w porównaniu do braku leczenia. Wnioski: Leczenie POChP z propionian flutikazonu / salmeterolu mg 500/50 wydaje się być opłacalne w porównaniu z brakiem leczenia podtrzymującego. Podobnie, salmeterol 50 mg może być opłacalny w porównaniu z brakiem leczenia podtrzymującego. Leczenie propionianem flutikazonu 500 mg było skuteczne w zmniejszaniu liczby zaostrzeń.
Gani 2010 [45]	Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD	Trzystanowy model Markowa, w których poszczególne stany reprezentują pacjentów z chorobą łagodną, umiarkowaną lub ciężką.	SAAC ipratropium; LABA salmeterol; LAAC tiotropium.	QALY, Koszty średnie	płatnik publiczny	8 dni, 22 dni, 1 miesiąc	1 rok	b.d.	Rutten-van Molken 2006	Anglia; Szkocja / Walia / Irlandia Północna (S / W / NI)	Szacowany roczny koszt na pacjenta na tiotropium wyniósł £ 1350, na salmeterol wyniósł £ 1404, a na ipratropium £ 1427, w Szkocja / Walia / Irlandia Północna (S / W / NI) koszty te były £ 1439, £ 1565 i £ 1631, odpowiednio. Pacjenci stosujący tiotropium doświadczyli lepszej jakości życia skorygowanego jakością (QALY) dla wszystkich porównań, i ta opcja była zatem dominująca w stosunku do salmeterol i ipratropium. Prawdopodobieństwo, że tiotropium jest dominujący w zakresie od 72% do 87%. przy progu opłacalności wynoszącym: £ 20.000 za QALY, tiotropium jest w 97% opłacalny. Szacowane roczne oszczędności na opiekę podstawową (PCT) z włączeniem pacjentów do salmeterolu i ipratropium do tiotropium w Anglii = £ 230,000 i S / W / Ni = £ 160.000.
Geitona 2011 (ISPOR) [48]	Economic Evaluation of Indacaterol vs. Tiotropium or Formoterol for Patients with Moderate to Severe COPD in Grece	Model Markowa	indacaterol (Onbrez Breezhaler)tiotropium (Spiriva, 18µg), formoterol (Foradil, 12µg twice daily)	QALY, LYG, liczba zaostrzeń	płatnik publiczny		3 lata/25 lat (dożywotni)	b.d.	b.d.	Grecja	indacaterol QALY INVOLVE: 2,149 Koszty całkowite: 10193,30 euro; INHACE:2,152 Koszty całkowite: 9716,87; tiotropium INHACE: QALY= 2,144, koszty całkowite: 9852,85, formoterol INVOLVE: QALY= 2,132, koszty całkowite: 10241,53



Autor	Tytuł	Opis badania / populacja / model	Interwencje badane	Punkty końcowe	Perspektywa	Długość cyklu	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Źródła użyteczności	Kraj	Wyniki
Hertel 2012 [49]	Cost-effectiveness of available treatment options for patients suffering from severe COPD in the UK: a fully incremental analysis	Kohortowy model Marcova - treeAge	LAMA, LABA, ICSroflumilast	koszt całkowity, QALY, LY, zaostrzenie choroby	płatnik publiczny NHS (UK)	1 miesiąc	30 lat	3,5% koszty i efekty	Calverley 2009 Ruttenvan Molken 2009	UK	Dla pacjentów tolerujących ICS - LAMA jako początkowe leczenie. Jeżeli stan pacjentów nadal się pogarsza i dodatkowe leczenie jest wymagane, LAMA + LABA / ICS może być opłacalnym rozwiązaniem, a następnie LAMA + LABA / ICS + roflumilast (przyrostowe współczynnik efektywności kosztów [ICER] versus LAMA + LABA / ICS £ 16,566 za uzyskane [QALY]). ICER ICS-u pacjentów z nietolerancją. Porównując LAMA + LABA + roflumilast + LABA w porównaniu LAMA uzyskane £ 13,764 / QALY
Hogan 2003 [50]	An Economic Assessment of Inhaled Formoterol Dry Powder Versus Ipratropium Bromide Pressurized Metered Dose Inhaler in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	DATA (software)	inhaled formoterol dry powder 12 and 24 lag BID with ipratropium bromide 40 lag QID	QALY, ICER, Koszty całkowite	płatnik publiczny		1 rok	b.d.	Dahl R, 2001		ICER ipratropium - 273,03 dolarów; formoterol - 1611,32 dolarów
Maniadakis 2006 [54]	Economic Evaluation of Tiotropium and salmeterol in the treatment of COPD in Greece	Model Markowa	Tiotropium and salmeterol	Koszty terapii, liczba zaostrzeń	płatnik publiczny		1 rok	b.d.	b.d.	Grecja	Liczba zaostrzeń: Tiotropium - 0,92; salmeterol - 1,1;
Ruttenvan Molken 2007 [55]	Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain	Model Markowa	tiotropium, salmeterol or ipratropium	liczba miesięcy wolnych od zaostrzeń, QALY, koszty	płatnik publiczny		5 lat	b.d.	b.d.	Hiszpania	Średnia (SE) 5 letnia liczba zaostrzeń wyniosła: 3,50 (0,14) dla tiotropium, 4,16 (0,40) dla salmeterolu i 4,71 (0,54) dla ipratropium. Średnia (SE) wartość QALY to odpowiednio: 3,15 (0,08) 3,02 (0,15) i 3,00 (0,20). Średnia (SE) 5-letnie koszty to 6,424 (305) euro dla tiotropium, 5,869 (505) euro dla salmeterolu i 5,181 (682) euro dla ipratropium.

Autor	Tytuł	Opis badania / populacja / model	Interwencje badane	Punkty końcowe	Perspektywa	Długość cyklu	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Źródła użyteczności	Kraj	Wyniki
Naik 2010 [56]	Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease	Model Markowa (TreeAge).	no treatment, salmeterol, and tiotropium	ICER na uniknięte zaostrzenie, średnie roczne koszty	płatnik publiczny	6 miesięcy	1 rok	b.d.	b.d.	USA	Średnie roczne koszty braku leczenia, salmeterolu i tiotropium wyniosły odpowiednio: 392,1 dolarów, 1 268,7 dolarów i 1 408,6 dolarów. ICER dla tiotropium w porównaniu z brakiem leczenia wyniósł 1 817,36 dolarów za uniknięcie zaostrzenia, ICER dla salmeterolu w porównaniu z no leczenie wyniósł 2 454,48 dolary za uniknięcie zaostrzenia. Tak więc, u pacjentów z umiarkowaną POChP tiotropium jest bardziej opłacalne niż salmeterolu i brak leczenia.
Dal 2007 [57]	Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients	Kohortowy Model Markowa: 5 stanów (mild, moderate, severe, very severe, death);	salmeterol/futicasone ; formoterol/budesonid ; Fluticasone alone; Salmeterol alone standard therapy	ICER, koszty	płatnik (koszty pośrednie i bezpośrednie) - hospitalizacje, wizyty, diagnostyka, utrata produktywności	1 rok	1,5,10 lat	b.d.	b.d.	Włochy	Roczne całkowite bezpośrednie koszty leczenia chorych na POChP we Włoszech oszacowano na około € 7000000000, o średnim koszcie na pacjenta rocznie około € 2450. Oznacza przeżycie w grupie wynosi 11,5 lat. SF i FB były najbardziej skuteczne z leką przewagą wyników klinicznych SF, ale byli także nieznacznie droższe niż S. przyrostowe opłacalność SF vs S był € 679,5 na uniknięte zaostrzenie i € 3,3 za wolne od objawów dni.
Nishimura 2005 [58]	Cost-effectiveness analysis of Tiotropium for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients in Japan	Model Markowa	Tiotropium / ipratropium, Salmeterol, standardowa opieka	koszty	płatnik publiczny	8 dni / 1 miesiąc		bez dyskontowania	b.d.	Japonia	Tiotropium wykazało najwyższą skuteczność spośród czterech terapii. Roczny koszt tiotropium jest 27,5%, 8,7% i 10,0% mniejszy niż leczenie przez ipratropium, salmeterol oraz opieka standardowa odpowiednio.

Autor	Tytuł	Opis badania / populacja / model	Interwencje badane	Punkty końcowe	Perspektywa	Długość cyklu	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Źródła użyteczności	Kraj	Wyniki
Oba 2009 [39]	Cost-Effectiveness of Salmeterol, Fluticasone and Combination Therapy for COPD	Model Markowa: 4 stany	salmeterol, fluticasone, SFC, placebo	ICER, koszty, QALY	płatnik instytucjonalny (w tym ubezpieczenia ciele) - koszty bezpośrednie	3 miesiące	3 lata	3 % koszty, 3% efekty	Stahl et al. 2005, Oba Y. 2007	USA	Najbardziej opłacalną strategią jest placebo (doraźnie krótko działające leków rozszerzających oskrzela bez leczenia podtrzymującego), gdy WTP jest mniejsze niż 52,800 dolarów / QALY i SFC podczas WTP przekracza ten próg, kiedy leczenie podtrzymujące nie jest dopuszczalne, najbardziej opłacalną strategią jest leczenie salmeterolem przy threshold mniejszej niż 49,500 dolarów / QALY i leczenie SFC gdy WTP przekracza ten próg. Analiza Base-case wykazała, że efektywność kosztową przyrostowego Wskaźniki salmeterolu i flutikazonu, SFC w porównaniu z placebo było odpowiednio 56.519 dolarów, 62,833 dolary i 52,046 dolarów / uzyskane QALY.
Oostenbrink 2005 [43]	Probabilistic Markov Model to Assess the Cost-Effectiveness of Bronchodilator Therapy in COPD Patients in Different Countries	Model Markowa (treeAge), brak stanu : "zgon"	salmeterol, tiotropium, ipratropium	koszt całkowity, QALY, zaostrzenie choroby	płatnik publiczny	8 dni / 1 miesiąc	1 rok	brak	Borg 2004	Kanada	Średnia różnica w liczbie zaostrzeń = 0,17 (95 % przedział niepewności :-0,02 -0,37 ) na korzyść tiotropium w porównaniu z salmeterolem różnica między salmeterol i bromek ipratropium wynosił 0,12 (-0,17-0,44 ) na korzyść salmeterolu . QALY 8,42 ( SE 0,41 ) dla tiotropium do 8,17 ( 0,46 ) dla salmeterolu i 8,11 (0,50 ) dla ipratropium. W Holandii , koszt tiotropium 42 € (-484-353 ) niższe niż dla salmeterolu, natomiast koszty w grupie salmeterolu to 128€ (-795-457 ) niższe niż w ipratropium. W Kanadzie , koszty były konsekwentnie niższe niż w Holandii i prawie taka sama w każdym leczeniu grupy . Różnice między tymi dwoma krajami były przede wszystkim wynikiem wyższej długości pobytu w szpitalu w przypadku zaostrzenia w Holandii.

Autor	Tytuł	Opis badania / populacja / model	Interwencje badane	Punkty końcowe	Perspektywa	Długość cyklu	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Źródła użyteczności	Kraj	Wyniki
Palen 2005 [59]	Cost effectiveness of inhaled steroid withdrawal in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease	model decyzyjny	fluticasone propionate (FP) placebo	koszty, liczba zaostrzeń, wizyty szpitalne,	płatnik publiczny		6 miesięcy	brak	brak	Holandia	Przeciętny pacjent z POChP w grupie FP generowany 511 euro w tym 238 euro bezpośrednich kosztów leczenia, w tym .Koszt placebo było 456 euro Wyższe koszty bezpośrednie lek 212 euro na pacjenta dla strategii FP ciągu 6 miesięcy okresu obserwacji w porównaniu z grupą otrzymującą placebo była częściowo skompensowany niższą liczbą zaostrzeń i kosztów hospitalizacji. Skuteczność strategii FP w porównaniu z placebo było 110 euro na zapobiegnięcie zaostrzeniu i 1286 euro za zapobiegnięcie przyjęcie do szpitala .
Price 2011 [42]	Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: A once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD	Model Markowa: 5 stanów (mild, moderate, severe, v.severe, death)	(LAMA) tiotropium(LABA) salmeterol	ICER , koszty QALY, LY, zgony	płatnik instytucjonalny (w tym ubezpieczenia ciele) - koszty bezpośrednie	3 miesiące	3 lata	3% efekty i koszty	Stahl 2005	Niemcy	W porównaniu z tiotropium i salmeterolem , indakaterol 150 mg lepsze wyniki oraz niższe koszty prowadzące do pozycji dominacji. (INHANCE) - Wyniki analizy kosztów i użyteczności pokazują ICER z € 28,301. W modelu istnieje też również możliwość oszacowania liczby zaostrzeń i śmiertelności. W porównaniu w porównaniu salmeterol , około 10 % pacjentów przyjmujących indakaterol zmarło po 3 latach w porównaniu z 10,5 % w grupie otrzymujących salmeterol . Podobnie , w przybliżeniu 10% Pacjenci w ramieniu indakaterol było martwych przed końcem analizy versus 10,4 % w grupie tiotropium.
Price 2013 [41]	A UK-Based Cost-Utility Analysis of Indacaterol, A Once-Daily Maintenance Bronchodilator for Patients with COPD, Using Real World Evidence on Resource Use	Model Markowa 4 stany	(LAMA) tiotropium(LABA) salmeterol	ICER , koszty QALY, LY, zgony	płatnik instytucjonalny (w tym ubezpieczenia ciele) - koszty bezpośrednie	3 miesiące	3 lata	3% efekty i koszty	Asukai Y., 2012	UK	Indacaterol dominuje w porównaniu z salmeterolem: zysk 0,008 QALY i oszczędności kosztów £ 110 na pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym. W porównaniu z tiotropium indakaterol pozostał dominującą strategią: zysk QALY z 0,008 i koszt oszczędność £ 248 na pacjenta.

Autor	Tytuł	Opis badania / populacja / model	Interwencje badane	Punkty końcowe	Perspektywa	Długość cyklu	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Źródła użyteczności	Kraj	Wyniki
Spencer 2005 [40]	Development of an Economic Model to Assess the Cost Effectiveness of Treatment Interventions for Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Model Markowa 4 stany	salmeterol/fluticason e propionate opieka standardowa	koszty, liczba zaostżeń, przeżycie, QALY i efektywność kosztowa	płatnik publiczny	3 miesiące	dożywotni	5% efekty i koszty	Prescott-Clarke P, 1996. Brazier J, 2003. Mannino DM 2002: Spencer S, 2003	Kanada	opieka standardowa, przeżycie - 8,95 lat, 4,08 Qaly;

## 12.2.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

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

- MEDLINE (przez Pubmed),
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
- 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 POChP poszukiwano również w referencjach do publikacji odnalezionych modeli ekonomicznych dotyczących pacjentów z populacji docelowej.

W celu odnalezienia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w pierwszej kolejności zidentyfikowano główne terminy związane z analizowaną jednostką chorobową, oraz pojęcia stosowane w ocenie jakości życia. Przeprowadzono przeszukanie zasobów Internetu celem odnalezienia nazw kwestionariuszy stosowanych w ocenie jakości życia pacjentów z POChP. Kolejnym krokiem było zaprojektowanie odpowiedniej strategii. Kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 78).

**Tabela 78.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja ze zdiagnozowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).</li> <li>• Jakość życia dla stanów w zależności od rodzaju terapii (uwzględnione terapie farmakologiczne oraz naturalny przebieg choroby).</li> <li>• Jakość życia dla stanów w zależności od ciężkości choroby (skala oparta na FEV)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wielkość populacji badanej <math>\geq 100</math> osób.</li> </ul> </li> <li>• Badanie przeprowadzone w populacji rasy białej zamieszkującej Europę, Amerykę północną lub Australię.</li> <li>• Jakość życia uwzględniona w badaniu, jako pierwszorzędowy punkt końcowy.</li> <li>• Publikacje opublikowane po 01.01.2000</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne i pogładowe (w przypadku dostępu do danych źródłowych).</li> <li>• Brak danych dotyczących jakości życia.</li> <li>• Skale oceny jakości życia charakterystyczne dla jednostki chorobowej – specjalizowane.</li> <li>• Niewielka liczebność próby w badaniu (poniżej 100 osób).</li> <li>• Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu.</li> <li>• Uwzględniono schorzenia towarzyszące.</li> <li>• Badanie obejmowało populację ujednoczoną ze względu na jedną cechę (np. Płeć, wiek, itp.).</li> <li>• Badanie opisywało jedynie metodykę kwestionariuszy lub porównywało sposoby wyznaczania jakości życia.</li> <li>• Oceniające wpływ ćwiczeń, rehabilitacji, oraz innych nie farmakologicznych terapii POChP.</li> </ul>

Dodatkowo, aby przeszukanie uwzględniało publikacje, w których ocena jakości życia jest istotnym punktem końcowym przeprowadzonych badań lub przeglądów, zdecydowano się zawęzić obszar poszukiwań do tytułów i abstraktów. 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 (Tabela 79). Przeszukanie przeprowadzono dnia 20.08.2013 roku.

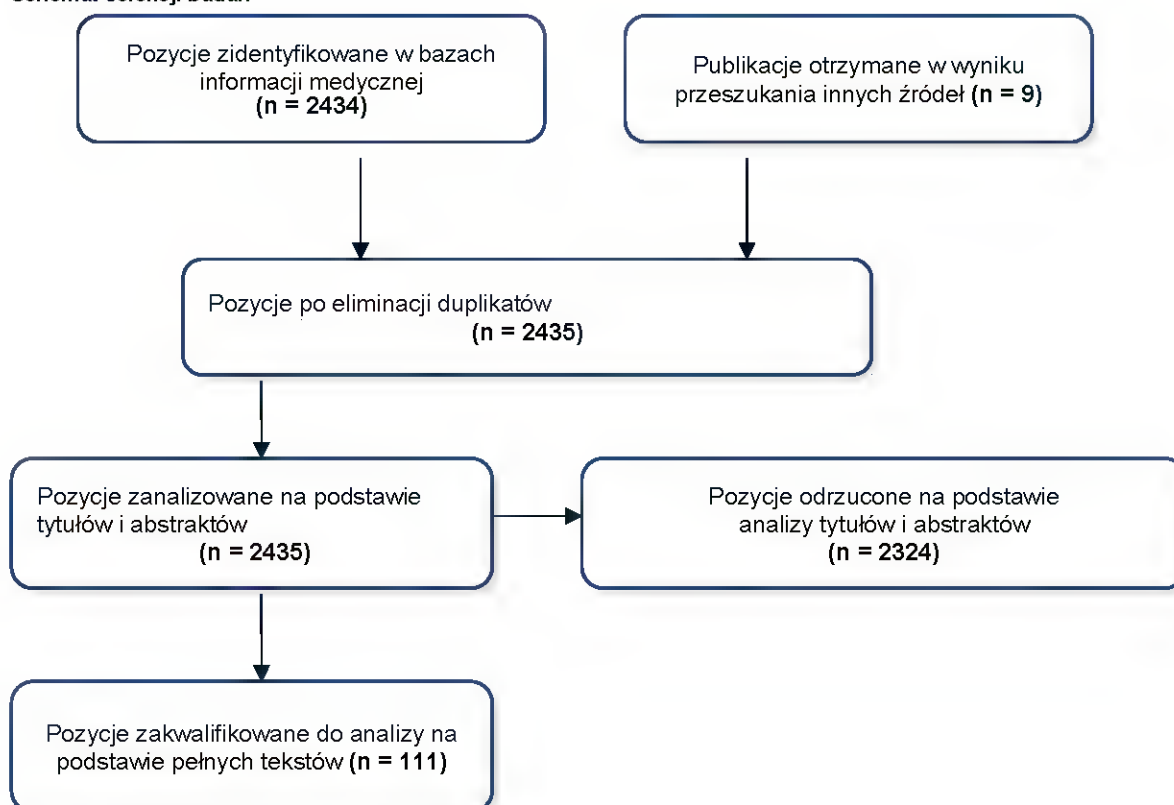
**Tabela 79.**  
**Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z POChP w bazie Medline**

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#2	chronic obstructive pulmonary disease	36629
#3	chronic obstructive lung disease	39361
#4	chronic obstructive airway disease	37359
#5	chronic airflow limitation	37003
#6	chronic obstructive respiratory disease	37833
#7	(((((COPD) OR chronic obstructive pulmonary disease) OR chronic obstructive lung disease) OR chronic obstructive airway disease) OR chronic airflow limitation) OR chronic obstructive respiratory disease	46422
#8	utilities	3844
#9	utility	109241
#10	"quality of life"	175876
#11	((utilities) OR utility) OR "quality of life"	283216
#12	(((((COPD) OR chronic obstructive pulmonary disease) OR chronic obstructive lung disease) OR chronic obstructive airway disease) OR chronic airflow limitation) OR chronic obstructive respiratory disease)) AND (((utilities) OR utility) OR "quality of life")	4112
#13	(((((COPD) OR chronic obstructive pulmonary disease) OR chronic obstructive lung disease) OR chronic obstructive airway disease) OR chronic airflow limitation) OR chronic obstructive respiratory disease)) AND (((utilities) OR utility) OR "quality of life") Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2013/08/22	3544
#14	(((((COPD) OR chronic obstructive pulmonary disease) OR chronic obstructive lung disease) OR chronic obstructive airway disease) OR chronic airflow limitation) OR chronic obstructive respiratory disease)) AND (((utilities) OR utility) OR "quality of life") Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2013/08/22; Humans	3214
#15	(((((COPD) OR chronic obstructive pulmonary disease) OR chronic obstructive lung disease) OR chronic obstructive airway disease) OR chronic airflow limitation) OR chronic obstructive respiratory disease)) AND (((utilities) OR utility) OR "quality of life")	4112
#16	(((((COPD) OR chronic obstructive pulmonary disease) OR chronic obstructive lung disease) OR chronic obstructive airway disease) OR chronic airflow limitation) OR chronic obstructive respiratory disease)) AND (((utilities) OR utility) OR "quality of life") Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2013/08/22; Humans; Field: Title/Abstract	2434

Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przypadku chorych z POChP przedstawiono poniżej na Schemat 2.



**Schemat 2.**  
**Schemat selekcji badań**



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 2435 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 111 publikacje. W wyniku analizy pełnych tekstów 89 publikacji wykluczono z dalszej analizy. W tabeli poniżej (Tabela 80) przedstawiono publikacje wraz z powodem ich odrzucenia. Analiza przeprowadzana w warunkach polskich powinna opierać się na wyznaczonych polskich wartościach użyteczności jeśli takie są dostępne. Wobec powyższego z pozostałych 22 publikacji, spełniających kryteria włączenia, do analizy przyjęto wartości z jednego badania Boros 2012 [22] przeprowadzonego w populacji polskiej (bardziej szczegółowy opis badania zamieszczono w rozdz. 3.4).

**Tabela 80.**  
**Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia - POChP**

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Ansari 2012 [60]	Kwestionariusz SQRG w zależności od liczby zaostreżeń
2	Antoniu 2010 [61]	przeгляд - metodyka
3	Antonelli-Incalzi 2009 [62]	Grupa pacjentów starszych - średnia wieku 72 lata
4	Arne 2009 [63]	pojedyncza wartość dla pacjentów z POChP bez związku z nasileniem choroby

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
5	Balcells 2010 [64]	Kwestionariusz SGRQ
6	Bartziokas 2011 [65]	Kwestionariusz SGRQ
7	Blinderman 2009 [66]	Kwestionariusz FACID
8	Borge 2011 [67]	Brak danych - skupienie na ocenie bólu
9	Braido 2011 [68]	Kwestionariusz PGWBI
10	Bridevaux 2008 [69]	Wartości całych domen PCS i MCS w zależności od stanu 1, 2-4 GOLD - nie ma wyszczególnionych w zależności od FEV
11	Briggs 2010 [70]	Analiza ekonomiczna
12	Burgel 2013 [71]	Kwestionariusz SGRQ
13	Cope 2012 [72]	Kwestionariusz SGRQ
14	DiBonaventura 2012 [73]	Wartości całych domen PCS i MCS - brak zależności od ciężkości POChP
15	Eisner 2009 [74]	Ograniczenie populacji badanej
16	Esteban 2009 [75]	SF-36 ale tylko w zależności od liczby hospitalizacji
17	Feldman 2013 [76]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
18	Fletcher 2011 [77]	Ciężkość mierzona: MRC dyspnoea scale
19	Garcia-Rio 2010 [78]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
20	Groneberg-Kloft 2007 [79]	Podane tylko zmiany utility w zależności od terapii, brak wartości bazowych
21	Haave 2006 [80]	Badana zależność pomiędzy różnymi kwestionariuszami
22	Han 2011 [81]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
23	Hesselink 2006 [82]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
24	Heyworth 2009 [83]	Badano wpływ liczby schorzeń przewlekłych na jakość życia
25	Jansen 2011 [84]	Ogólna jakość zmierzona dla 105 pacjentów z POChP niezależnie od ciężkości
26	Kaplan 2010 [85]	Kwestionariusz SGRQ
27	Gartlehner 2006 [86]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
28	Kamer 2012 [87]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
29	Katsura 2007 [88]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
30	Kennedy 2013 [89]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
31	Kuhl 2008 [90]	Nie ma podziału na ciężkość POChP, brak danych, które można uwzględnić w analizie
32	Marin 2011 [91]	Kwestionariusz SGRQ
33	Martin 2008 [92]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
34	McKenna 2012 [93]	Porównanie "odczucia" w różnych państwach, brak danych, które można wykorzystać w analizie
35	Miravittles 2011 [94]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
36	Morice 2010 [95]	Kwestionariusz SGRQ
37	Moy 2009 [96]	Publikacja metodyczna
38	Niesink 2007 [97]	Przegląd dotyczący wpływu stosowanej opieki nad przewlekle chorymi na POChP - nie ma danych, które można by wykorzystać w analizie
39	Alemayehu 2002 [98]	Porównanie dwóch kwestionariuszy specjalizowanych
40	Alvarez-Mon 2005 [99]	Kwestionariusz SGRQ
41	Brusasco 2003 [100]	Kwestionariusz SGRQ
42	Calverley 2003 [101]	Kwestionariusz SGRQ
43	Curtis 2003 [102]	Metodyka
44	Donohue 2002 [103]	Kwestionariusz SGRQ
45	Ferrer 2002 [104]	Kwestionariusz SGRQ
46	Gigliotti 2002 [105]	Metodyka
47	Jacobs 2001 [106]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
48	Jones 2002 [107]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
49	Miravittles 2004 [108]	Kwestionariusz SGRQ
50	Nannini 2004 [109]	Kwestionariusz SGRQ
51	Omachi 2013 [110]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
52	Orbon 2005 [111]	Kwestionariusz CRQ
53	Pakhale 2012 [112]	Kwestionariusz SGRQ
54	Pickard 2008 [113]	Metodyka
55	Rabe 2005 [114]	Kwestionariusz SGRQ
56	Reardon 2006 [115]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
57	Rivera-Fernandez 2006 [116]	Kwestionariusz Apache
58	Rodrigo 2012 [117]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
59	McGlone 2006 [118]	Kwestionariusz SGRQ
60	Sanchez 2008 [119]	Kwestionariusz SGRQ
61	Santo Tomas 2004 [120]	Metodyka
62	Scharloo 2007 [121]	Kwestionariusz specjalizowany
63	Seemungal 2009 [122]	Opisowe, nie ma wartości jakości życia
64	Spencer 2011 [123]	Przegląd, podana poprawa lub pogorszenie
65	Stahl 2003 [124]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
66	Stavem 2000 [125]	Ogólna jakość zmierzona dla pacjentów z POChP niezależnie od ciężkości
67	Sundh 2012 [126]	Kwestionariusz CCQ
68	Szafranski 2003 [127]	Porównanie terapii - jedynie zmiany
69	Tonnel 2008 [128]	Kwestionariusz SGRQ
70	Tonnel 2011 [129]	Kwestionariusz SGRQ
71	Troosters 2010 [130]	Kwestionariusz SGRQ
72	Tsiligianni 2011 [131]	Kwestionariusz SGRQ
73	Uijen 2012 [132]	Kwestionariusz CRQ
74	Valero 2009 [133]	Kwestionariusz SGRQ
75	van Stel 2003 [134]	Kwestionariusz QoLRIQ
76	Voll-Aanerud 2008 [135]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
77	Weatherall 2009 [136]	Kwestionariusz SGRQ
78	Wijnhoven 2001 [137]	Inny kwestionariusz (na razie nie bierzemy, jeśli są badania gdzie są kwestionariusze SF36 i inne niespecjalizowane)
79	Wijnhoven 2003 [137]	Kwestionariusz QoL-RIQ
80	Wildman 2009 [138]	Kwestionariusz AQ-20
81	Wyrwich 2003 [139]	Metodyka
82	Wyrwich 2005 [140]	Metodyka
83	Wyrwich 2007 [141]	Metodyka

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
84	Yang 2012 [142]	Kwestionariusz SGRQ, pokazane jedynie różnice
85	Yohannes 2007 [143]	Brak danych, które można uwzględnić w analizie
86	Zwar 2012 [144]	Terapia nie włączona do przeszukania
87	Sundh 2011 [145]	Kwestionariusz CCQ
88	Yorgancioglu 2010 [146]	Kwestionariusz SGRQ
89	Maleki-Yazdi 2007 [147]	Kwestionariusz SGRQ