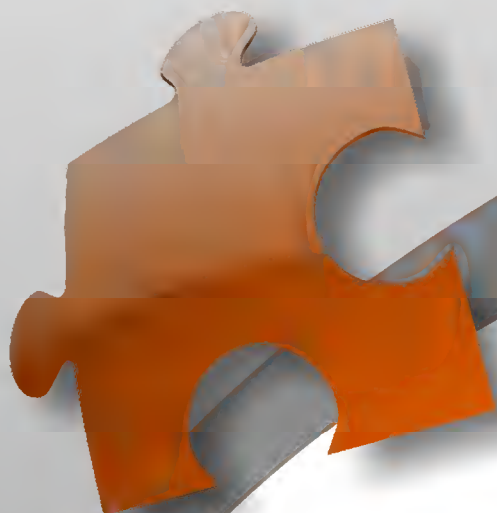




Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



Produkt leczniczy Spiriva[®] Respimat[®]
(tiotropium) stosowany jako dodatkowy
lek rozszerzający oskrzela w leczeniu
podtrzymującym u dorosłych pacjentów
z astmą – analiza ekonomiczna



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

30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. STRESZCZENIE	8
4. ANALIZA EKONOMICZNA	10
4.1. Metodyka	10
4.1.1. Cel analizy	10
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	10
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	13
4.1.4. Perspektywa	13
4.1.5. Horyzont czasowy	14
4.1.6. Dyskontowanie	14
4.1.7. Technika analityczna	14
4.2. Model	16
4.2.1. Opis modelu	16
4.2.2. Założenia modelu	19
4.2.3. Parametry modelu	20
4.2.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	20
4.2.3.2. Czas trwania zaostżenia	20
4.2.3.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń	21
4.2.3.4. Śmiertelność	23
4.2.3.5. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów	24
4.2.3.6. Compliance (przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania)	34
4.2.3.7. Użyteczności	34
4.3. Zestawienie parametrów analizy ekonomicznej	36
4.4. Zestawienie kosztów i konsekwencji	40
4.5. Wyniki analizy koszty-użyteczność	41
4.5.1. Analiza podstawowa	41
4.5.2. Analiza wrażliwości	42
4.6. Przegląd analiz ekonomicznych	48
4.7. Ograniczenia analizy	49
4.8. Dyskusja i wnioski	50
5. ZAŁĄCZNIKI	53
5.1. Koszty produktów leczniczych uwzględnionych w analizie	53
5.2. Zestawienie kosztów związanych ze stanami modelu	60
5.3. Ceny punktów uwzględnionych świadczeń	62
5.4. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	63
5.4.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	67

5.4.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	68
5.5. Strategie wyszukiwania użyteczności.....	69
5.5.1. Diagram wyszukiwania użyteczności	72
5.6. Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych	73
6. SPIS TABEL	74
7. SPIS WYKRESÓW	76
8. SPIS RYSUNKÓW	77
9. PIŚMIENNICTWO	78

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	Analityk ds. ekonomicznych	<ul style="list-style-type: none">• Analiza ekonomiczna• Redakcja dokumentu
██████████	Konsultant	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: 18.12.2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych	LTRA	antagonista receptora leukotrienowego
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych	mg	miligram
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego	MZ	Ministerstwo Zdrowia
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)	NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
CZN	cena zbytu netto	opak.	opakowanie
daw.	dawka	persp.	perspektywa
DD	dzienna dawka	pkt.	punkt
DDD	definiowana dzienna dawka, (ang. <i>defined daily dose</i>)	p.o.	doustnie (łac. <i>per os</i>)
dGKS	doustne glikokortykosteroidy	POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
Dz. U.	Dziennik Ustaw	poz	podstawowa opieka zdrowotna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)	RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
FEV ₁	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)	SABA	krótco działający β ₂ -mimetyk (wziewny)
g	gram	wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
GINA	<i>The Global Initiative for Asthma</i>	SOC	standardowa opcja terapeutyczna (ang. <i>standard of care</i>)
GKS	glikokortykosteroid	str.	strona
ICS	wziewne kortykosteroidy	tabl.	tabletki
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów	TIO	tiotropium
kaps.	kapsułki	WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
LABA	Długodziałający agonista receptora β ₂ -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β₂ Agonist</i>)	μg	mikrogram (równy 0,000001 g)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania była ocena opłacalności stosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego

kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku w porównaniu z optymalną standardową metodą leczenia (SOC) stosowaną w warunkach polskich u ww. pacjentów.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę opłacalności stosowania tiotropium (Spiriva® Respimat®) jako dodatkowego leku (*add on*) rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z astmą (stopień 4 lub 5 wg GINA [18]) wykonano w ramach analizy koszty-żyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

W analizie porównano opłacalność stosowania tiotropium jako terapii dodanej do standardowej metody leczenia (TIO+SOC) z optymalną standardową metodą leczenia (SOC) polegającą na kontynuacji terapii wziewnymi kortykosteroidami (w dużych dawkach) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami.

Ocenianą technologią medyczną był produkt leczniczy Spiriva® Respimat®, zawierający tiotropium podawane w postaci roztworu do inhalacji; pojedyncze opakowanie produktu leczniczego Spiriva® Respimat® zawiera 1 inhalator Respimat® i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); kod EAN: 5909990735839.

Populację docelową analizy stanowili dorośli pacjenci z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby

w ostatnim roku (pacjenci z 4 lub 5 stopniem intensywności terapii wg GINA [18]).

W analizie uwzględniono koszty tiotropium (preparat Spiriva® Respimat®), koszty wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) (w dużych dawkach) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami (LABA), koszty leczenia doraźnego, koszty monitorowania leczenia astmy oraz koszty leczenia zaostrzeń choroby.

Jednostką efektywności w analizie były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR), wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) przy zastosowaniu terapii dodanej z udziałem tiotropium do standardowego leczenia (TIO+SOC) zamiast kontynuacji dotychczasowego leczenia bez udziału tiotropium (SOC).

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wiarygodną analizę ekonomiczną *Willson 2014* [25], badającą rozważany problem decyzyjny w Wielkiej Brytanii. Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z publikacji *Kerstjens 2012* [27] zestawiającej łącznie wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych *PrimoTina 1* i *PrimoTina 2* włączonych do analizy efektywności klinicznej [29].

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami,

metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach prostej analizy wrażliwości. Przeprowadzono ponadto analizę progową (oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanego preparatu Spiriva® Respimat®, przy której ICUR jest równy wysokości progu opłacalności w Polsce tj. 119 577 PLN).

Wyniki analizy koszty-użyteczność

Wyniki analizy koszty-użyteczność wykazały, że stosowanie tiotropium (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) jako terapii dodanej w leczeniu podtrzymującym astmy (TIO+SOC) jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z optymalną standardową metodą leczenia (SOC). Zatem terapia z udziałem TIO+SOC jest kosztowo-efektywna w porównaniu z leczeniem z udziałem wyłącznie SOC (wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA).

Otrzymany inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wynosi:

- ✓ z perspektywy płatnika publicznego:
65 898 PLN/QALYG;
- ✓ z perspektywy wspólnej:
97 691 PLN/QALYG.

Prosta analiza wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna) przeprowadzona w celu

zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność generalnie wykazała stabilność wyników.

Należy również podkreślić, iż w przypadku niewystarczającej skuteczności wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA (oraz lekami *add-on*) w leczeniu ciężkiej astmy nie ma obecnie dostępnej żadnej innej metody terapeutycznej. Zatem istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia do codziennej praktyki klinicznej nowego leku (Spiriva® Respimat®) zapewniającego właściwą kontrolę objawów astmy oraz redukcję zaostrzeń choroby.

4. ANALIZA EKONOMICZNA

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności stosowania tiotropium podawanego w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku w porównaniu z optymalną standardową terapią (SOC) stosowaną u omawianych pacjentów.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania tiotropium podawanego w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [29]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Spiriva® Respimat® [4], preparat Spiriva® Respimat® jest wskazany

- jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP);
- jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Spiriva® Respimat®, stosowanie leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [4].

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami w dużych dawkach (≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku. Wybrana populacja docelowa zawiera się w populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Spiriva® Respimat® [4].

Zgodnie z publikacją *Kupryś-Lipińska 2014* [30] podsumowującą najnowsze *Wytyczne Leczenia i Prewencji Astmy* (raport GINA 2014) do astmy ciężkiej zalicza się astmę oporną na leczenie, czyli taką, dla której nie udaje się osiągnąć kontroli objawów lub zaostrzeń mimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w połączeniu z LABA oraz leczenia chorób współtowarzyszących lub też kontrola choroby pogarsza się przy próbie redukcji takiego leczenia, a także taką, w której odpowiedź na leczenie chorób współtowarzyszących nie jest pełna.

Stosowanie przez dorosłych dużej dawki wziewnego kortykosteroidu zgodnie z wytycznymi GINA 2014 [18] oznacza stosowanie ≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważnej dawki innego wziewnego kortykosteroidu tj. ≥ 800 μg flutikazonu/dobę, ≥ 400 μg beklometazonu/dobę, ≥ 320 μg cyklezonidu/dobę, ≥ 440 μg mometazonu/dobę [18].

Ekspertki podkreślają różnicę między oceną kontroli astmy i stopniem ciężkości, zalecając ocenę ciężkości retrospektywnie na podstawie stopnia intensywności leczenia koniecznego do zapewnienia kontroli objawów i zaostrzeń [30].

Z powyższych informacji wynika, że stosowanie terapii skojarzonej: wziewnego kortykosteroidu w dużej dawce (≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) i długo działającego agonisty receptora β_2 -adrenergicznego w regularnym leczeniu astmy (4 lub 5 stopień intensywności leczenia terapii wg GINA [18]) jest właściwe u pacjentów z astmą ciężką/oporną na leczenie. Szczegółowy opis stopni intensywności leczenia astmy zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [28].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Spiriva® Respimat® 2,5 mikrograma/dawkę odmierzoną, zawierający tiotropium podawany w postaci roztworu do inhalacji.

Pojedyncze opakowanie produktu leczniczego Spiriva® Respimat® zawiera 1 inhalator Respimat® i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); kod EAN: 5909990735839.

Jedna dawka odmierzona zawiera 2,5 μg tiotropium (co odpowiada 3,124 mikrogramom jednowodnego bromku tiotropiowego), przy czym na jedną dawkę leczniczą składają się dwa rozpylenia (dwa rozpylenia z inhalatora Respimat® odpowiadają jednej dawce leczniczej, wynoszącej 5 μg) [4].

Dawką zalecaną dla dorosłych jest 5 μg tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat®, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki. W leczeniu astmy pełne korzyści terapeutyczne będą widoczne po przyjęciu kilku dawek produktu leczniczego [4].

Produktu Spiriva® Respimat® nie należy stosować w leczeniu astmy jako monoterapii (leczenia pierwszego rzutu) [4]. Tiotropium stosowany jest w powyższej populacji jako lek dodatkowy (terapia *add on*) do standardowej terapii (SOC-*standard of care/usual care*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [28].

Zgodnie z aktualnym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. [5] preparat Spiriva® Respimat® nie jest obecnie refundowany.

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię” [3]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [1, 3, 2].

W oparciu o polskie oraz międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej [17, 18] rekomendowana i stosowana obecnie standardowa terapia (SOC – *standard of care/ usual care*) w docelowej populacji pacjentów obejmuje wysokie dawki wGKS w skojarzeniu z LABA, jak również leki dodatkowe, takie jak doustne GKS, teofilina o przedłużonym uwalnianiu, omalizumab oraz leki przeciwleukotrienowe (4 lub 5 stopień intensywności leczenia terapii wg GINA [18]).

Leki dodane do terapii wGKS+LABA, tj. omalizumab, teofilina o przedłużonym uwalnianiu, LTRA oraz doustne GKS ze względu na częstość stosowania, zarejestrowane wskazanie, postać oraz sposób podania nie stanowią odpowiedniego komparatora dla tiotropium [28]. Zatem w przypadku niewystarczającej skuteczności wGKS+LABA pomimo stosowania terapii *add-on* nie ma obecnie dostępnej żadnej innej metody leczenia.

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach, zarejestrowane wskazania do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, drogę podania, dostępność badań klinicznych, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, jako ostateczny komparator do analiz HTA dla ocenianej interwencji (tiotropium jako terapia dodana do dotychczasowego leczenia standardowego – TIO+SOC) wybrano optymalną standardową metodę leczenia (SOC) polegającą na kontynuacji terapii z udziałem wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w dużych dawkach w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami (LABA). W ramach SOC istnieje również możliwość stosowania leków dodatkowych (zgodnie ze stopniem 4 lub 5 intensywności terapii wg GINA 2014 [18]), jednakże nie uwzględniono ich w niniejszej analizie.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie powyżej wskazanej terapii jako komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [28].

Efekty zdrowotne (O)

Przyjętą w niniejszej analizie miarą efektywności klinicznej są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG; ang. *Quality Adjusted Life-Years Gained*). Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALYG) w przypadku standardowego leczenia podtrzymującego z dodatkowym lekiem tiotropium – preparat Spiriva® Respimat® (TIO+SOC) zamiast standardowego leczenia podtrzymującego (SOC) w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta.

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [3] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejszą analizę przeprowadzono w oparciu o wiarygodną i aktualną analizę ekonomiczną *Willson 2014* [25] bazującą na wynikach dwóch randomizowanych prób klinicznych *PrimoTinA 1* i *PrimoTinA 2*, badającą rozważany problem decyzyjny w Wielkiej Brytanii. W analizie zastosowano schemat konstrukcji modelu oraz prawdopodobieństwa zaczerpnięte z publikacji *Willson 2014* [25]. Wykorzystano również dane z przeprowadzonej uprzednio analizy efektywności klinicznej [29] zawierającej metaanalizę wyników wymienionych powyżej prób klinicznych opublikowanych w badaniu *Kerstjens 2012* [27].

4.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [2].

4.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter astmy, w przebiegu której koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się do końca życia chorego, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Jako górną granicę wieku pacjenta w modelu przyjęto 100 lat (maksymalny wiek, dla którego Główny Urząd Statystyczny publikuje dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu).

Przyjęty horyzont jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [2] oraz z Wytycznymi AOTM [3].

Przedstawiono dodatkowo wyniki w 48-tygodniowym horyzoncie czasowym, zgodnym z maksymalnym okresem obserwacji w badaniach *PrimoTinA 1* i *PrimoTinA 2* (zestawienie wyników w publikacji *Kerstjens 2012* [27]) włączonych do analizy efektywności klinicznej [29].

4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej w przypadku horyzontu czasowego dłuższego niż jeden rok, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [2, 3]. W przypadku horyzontu czasowego nie przekraczającego jednego roku, dyskontowanie nie zostało uwzględnione (roczne stopy dyskontowe na poziomie 0% zarówno dla kosztów jak i wyników zdrowotnych).

W ramach analizy wrażliwości dla horyzontu czasowego dłuższego niż rok rozważano dyskontowanie na poziomie [3]:

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

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [2] oraz z Wytycznymi AOTM [3].

4.1.7. Technika analityczna

Według Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy kosztów-użyteczności (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, §5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia, §5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia) [2].

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). W analizie koszty-użyteczność porównywane są koszty oraz wyniki zdrowotne wynikające z zastosowania ocenianej interwencji z kosztami oraz wynikami zdrowotnymi wynikającymi z zastosowania technologii opcjonalnej. Jako miarę efektu zdrowotnego w analizie koszty-użyteczność przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Wybór techniki koszty-użyteczność wynika z faktu, iż w badaniu *Kerstjens 2012* [27] zestawiającym łącznie wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych *PrimoTinA 1* i *PrimoTinA 2* oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tiotropium w dawce 5µg jako terapii dodanej (*add on*) do stosowanego dotychczas leczenia (TIO+SOC) w porównaniu z placebo, jako interwencji dodanej do stosowanego dotychczas leczenia (SOC) wykazano, że terapia TIO+SOC jest skuteczniejsza w porównaniu z terapią SOC (leczenie z udziałem tiotropium wykazuje znaczące korzyści w zakresie parametrów oddechowych FEV₁ *peak* i FEV₁ *trough* podczas 24-tygodniowego i 48-tygodniowego okresu leczenia, istotnie statystycznie wpływa na kontrolę objawów astmy wg kwestionariusza ACQ i jakość życia wg AQLQ podczas 24-tygodniowego okresu leczenia oraz istotnie statystycznie redukuje w porównaniu do grupy kontrolnej ryzyko wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby podczas 48-tygodni).

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla analizowanego porównania: TIO+SOC *versus* SOC w leczeniu dorosłych pacjentów z astmą (4 lub 5 stopień wg GINA [18]) przeprowadzono:

- analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika użyteczności kosztów (ICUR);
- analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający przypadający na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym analizy koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, poniesiony przez płatnika przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez wnioskowaną interwencję obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

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

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modeli w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modeli, wprowadzając skrajne wartości parametrów i testując powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu równoważnych danych.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tiotropium w leczeniu pacjentów z astmą. Strategię i diagram wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.4. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną spełniającą kryteria włączenia do przeglądu. Charakterystykę włączonej do przeglądu analizy ekonomicznej *Willson 2014* [25] zamieszczono w rozdziale 5.4.2.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych obserwacyjnych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo komparatora z ocenianą interwencją w rozważanej populacji chorych.

4.2. Model

4.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności stosowania tiotropium jako terapii dodanej w leczeniu pacjentów z astmą (stopień 4-5 wg GINA [18]) posłużono się skonstruowanym w programie *TreeAge Pro 2014* modelem Markowa, tj. standardową techniką w modelowaniu procesów chorobowych, w których koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu długoletniego horyzontu czasowego.

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji krótkoterminowych danych o skuteczności klinicznej (okres obserwacji w badaniach klinicznych wynosił 48 tygodni [27]), co pozwoliło uzyskać wyniki dotyczące rozpatrywanego efektu zdrowotnego (zyskane lata życia skorygowane o jakość).

Strukturę skonstruowanego drzewa decyzyjnego przyjęto w oparciu o model opublikowany w analizie ekonomicznej *Willson 2014* [25]. Zgodnie z przytoczoną publikacją schemat modelu bazował na klasyfikacji astmy ze względu na stopień kontroli choroby uwzględniając epizody charakteryzujące się nasilającymi się objawami z postępującymi zaburzeniami czynności płuc, które są zmianą w stosunku do codziennego stanu pacjenta i wymagają modyfikacji leczenia (zaostrzenia astmy) [26]. Eksperti zwracają szczególną uwagę na grupę chorych doświadczających ciężkich zaostrzeń astmy, podkreślając, że występują one nawet u osób z bieżącą dobrą kontrolą lub stosujących maksymalną rekomendowaną terapię [26].

W zależności od klasyfikacji stopnia kontroli astmy i występowania zaostrzeń wdrożony może zostać inny schemat leczenia. Ponadto istnieje również związek pomiędzy stopniem kontroli oraz zaostrzeniami astmy a jakością życia [25, 32], co pozwala modelować przebieg życia pacjenta w zakresie lat życia skorygowanych o jakość. W związku z powyższym zasadne było skonstruowanie modelu w oparciu o klasyfikację astmy ze względu na stopień kontroli choroby przy uwzględnieniu możliwości wystąpienia zaostrzeń, gdyż umożliwia to modelowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych w przyjętym horyzoncie czasowym.

W określaniu stopnia kontroli astmy autorzy analizy *Willson 2014* [25] posłużyli się definicją stopnia kontroli opartą na wyniku kwestionariusza kontroli astmy ACQ-6 (<1 astma kontrolowana, 1-1,5 astma częściowo kontrolowana, ≥1,5 astma niekontrolowana). Zaostrzenie określono zgodnie z definicją przyjętą w badaniach klinicznych (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) tj. jako ostry epizod, w którym dochodzi do postępującego nasilenia przynajmniej jednego objawu astmy rozpoznanego klinicznie jako zmiana w stosunku do codziennego stanu chorego trwająca przynajmniej 2 dni. Ciężkie zaostrzenie zdefiniowano jako zaostrzenie wymagające rozpoczęcia leczenia systemowymi GKS przez co najmniej 3 dni bądź przynajmniej podwojenia dziennych dawek dGKS przez co najmniej 3 dni (w przypadku stosowania już terapii z udziałem systemowych glikokortykosteroidów).

Zgodnie z powyższym oraz analizą ekonomiczną *Willson 2014* [25] stany zdrowotne w modelu zdefiniowano z uwzględnieniem zarówno stopnia kontroli choroby, jak i występowania epizodów

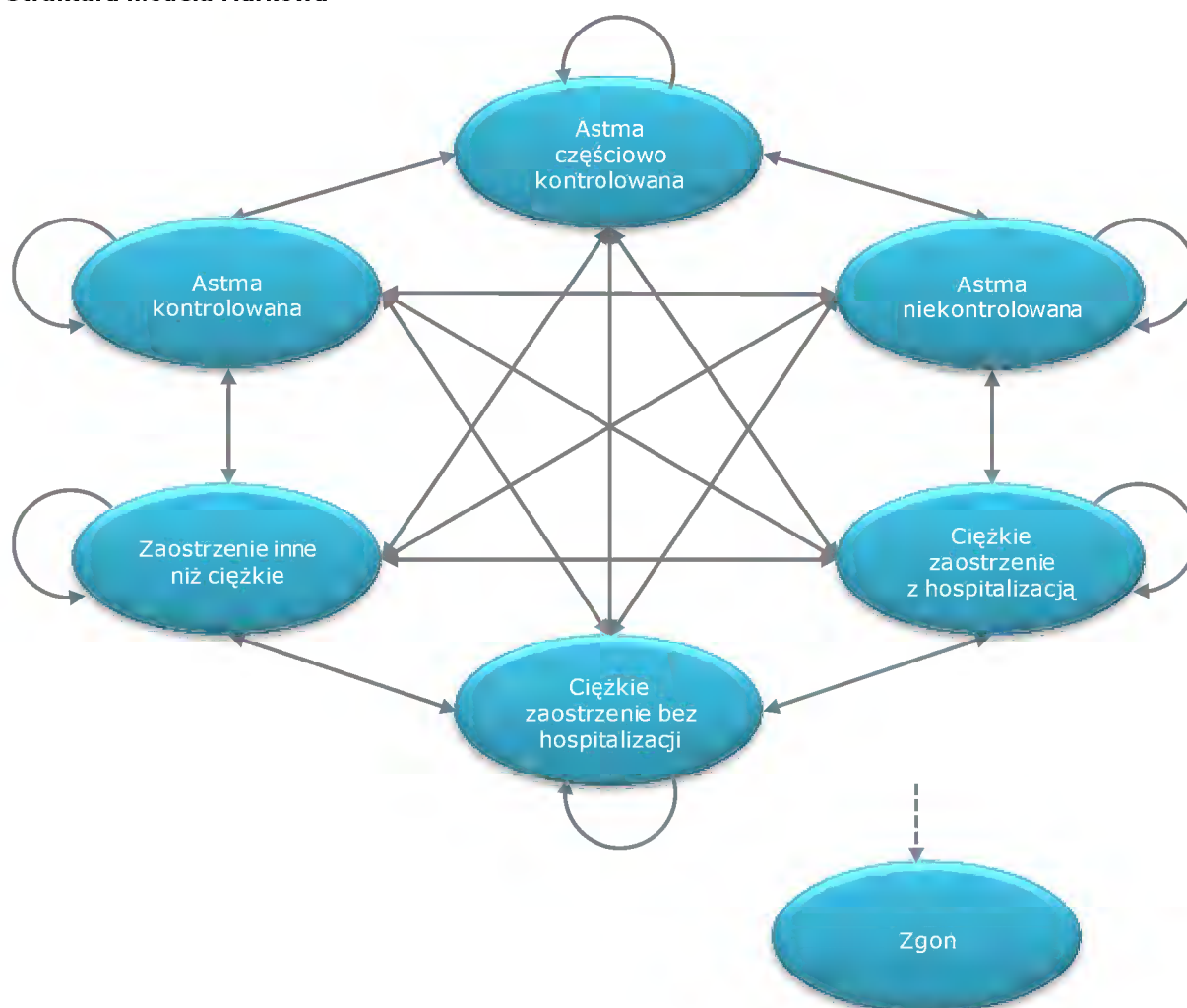
zaostżeń astmy, które to mogą się pojawić u pacjentów w każdym stopniu kontroli choroby.

Rozważono następujące stany zdrowotne:

- astma kontrolowana;
- astma częściowo kontrolowana;
- astma niekontrolowana;
- zaostżenia inne niż ciężkie, czyli zaostżenia o charakterze łagodnym i umiarkowanym;
- zaostżenia ciężkie nie wymagające hospitalizacji (ciężkie zaostżenie bez hospitalizacji);
- zaostżenia ciężkie wymagające hospitalizacji (ciężkie zaostżenie z hospitalizacją);
- zgon – stan terminalny, do którego można przejść w każdym cyklu modelu z każdego innego stanu zdrowotnego.

W każdym cyklu pacjent może przejść z jednego stanu zdrowia do innego lub w nim pozostać (za wyjątkiem stanu zgon, który jest stanem absorbującym). Uproszczony schemat modelu Markowa oraz dopuszczalne przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu Markowa



Przejścia pomiędzy stanami określone są przez prawdopodobieństwa. W modelu zastosowano prawdopodobieństwa opublikowane w analizie ekonomicznej *Willson 2014* [25]. Z uwagi na dostęp autorów powyższej publikacji do szczegółowych wyników badań *PrimoTinA 1* i *PrimoTinA 2*, z którego wynikała możliwość dokładnego prześledzenia zmian stanów poszczególnych pacjentów zastosowanie ww. danych jest w pełni uzasadnione.

W badaniach włączonych do analizy (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) oceniano utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (w tym pogorszenie choroby), niestosowania się do dyscypliny terapeutycznej, utraty pacjentów z okresu obserwacji, zmniejszenia stosowanych dawek leków oraz innych przyczyn. Model nie uwzględnia możliwości wycofania się pacjentów z leczenia, gdyż w badaniach klinicznych nie zaobserwowano istotności statystycznej dla punktów końcowych: utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z powodu działań niepożądanych, utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia, utrata pacjentów z powodu braku dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) [29].

W modelu przyjęto długość cyklu równą tydzień. Biorąc pod uwagę częstość występowania zaostrzeń w rozważanej populacji (pacjenci z ciężką astmą) założona długość cyklu pozwala zidentyfikować zmiany w wynikach zdrowotnych i kosztach. Dla uproszczenia założono, że rok stanowi 52 cykle.

Ze względu na przewlekły charakter astmy uwzględniono dożywotni horyzont czasowy. Średni wiek pacjentów w kohorcie rozpoczynającej leczenie wynosił 53 lata, w związku z czym założono, że horyzont 47 lat (do osiągnięcia wieku 100 lat) będzie w przybliżeniu odpowiadał okresowi dożywotniemu. Wynika to z faktu, iż w modelu uwzględniono dane dotyczące śmiertelności z populacji ogólnej (GUS, Trwanie życia w 2013 r. [34]), zgodnie z którymi wiek 100 lat stanowi górną granicę wieku według dostępnych danych. Podano również wyniki analizy w horyzoncie badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej.

W modelu zastosowanym w niniejszej analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej (*PrimoTinA 1*, *PrimoTinA 2*) [27] oraz dane o kosztach jednostkowych odpowiadającym polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

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

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 *Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych* [2] skonstruowane modele ekonomiczne umożliwiają powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono założenia przyjęte w skonstruowanych modelach ekonomicznych.

4.2.2. Założenia modelu

Poniżej zestawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- w celu oceny opłacalności stosowania tiotropium jako terapii dodanej (do SOC) w leczeniu pacjentów z astmą (stopień 4-5 wg GINA [18]) posłużono się skonstruowanym w programie *TreeAge Pro 2014* modelem Markowa;
- w ramach standardowej terapii pacjentów z omawianej populacji (SOC) rozważono wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA; nie uwzględniono możliwości stosowania leków dodatkowych (terapii *add-on* zgodnej ze stopniem 4 lub 5 intensywności terapii wg GINA 2014 [18]) z uwagi na brak danych dotyczących ich przestrzegania i zużycia w horyzoncie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [29];
- zmienne „wejściowe” do modelu określające płeć, wiek oraz rozkład stopni kontroli astmy zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniach klinicznych, włączonych do analizy efektywności klinicznej [29];
- strukturę drzewa decyzyjnego oraz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy rozważanymi stanami przyjęto w oparciu o model opublikowany w analizie ekonomicznej *Willson 2014* [25];
- w modelu zdefiniowano siedem rozłącznych stanów zdrowotnych związanych ze stopniem kontroli astmy oraz zaostrzeniami: astma kontrolowana, astma częściowo kontrolowana, astma niekontrolowana, zaostrzenia inne niż ciężkie, ciężkie zaostrzenia wymagające hospitalizacji, ciężkie zaostrzenia nie wymagające hospitalizacji oraz zgon,
- w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych; w celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu;
- długość cyklu w modelu została określona na jeden tydzień; dla uproszczenia przyjęto, że rok składa się z 52 cykli;
- ze względu na średni wiek wyjściowy pacjentów (53 lata) uwzględniono również ryzyko zgonu (prawdopodobieństwo zgonu w zależności od płci i wieku przyjęto na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego GUS – Trwanie życia w 2013 r. [34]);
- w modelu nie uwzględniono ryzyka przerwania leczenia;
- w analizie uwzględniono *compliance* na poziomie 100%;
- w modelu uwzględniono koszty porównywanych interwencji, koszty monitorowania leczenia astmy, koszty leczenia doraźnego, koszty leczenia zaostrzeń choroby;
- użyteczności stanów chorobowych ujętych w modelu przyjęto zgodnie z publikacjami *Willson 2014* [25] i *Lloyd 2007* [32];
- w modelu uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

4.2.3. Parametry modelu

4.2.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Rozkład płci oraz średni wiek pacjentów w uwzględnionej populacji został zaczerpnięty z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w dwóch randomizowanych próbach klinicznych *PrimoTinA 1* i *PrimoTinA 2* (publikacja *Kerstjens 2012* [27]) włączonych do analizy efektywności klinicznej [29].

Tabela 1.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – średnia wieku i rozkład płci

Porównanie	Średni wiek [lata]	Odsetek kobiet [%]	Źródła danych
TIO+SOC vs SOC	53	60,4%	<i>Kerstjens 2012</i> [27]

Wiek oraz rozkład płci był wykorzystywany w modelu do wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn naturalnych. Pozostałe parametry modelu były niezależne od wieku i płci chorego.

Ze względu na fakt, iż od stopnia kontroli astmy uzależnione są koszty leczenia astmy oraz użyteczności stanów zdrowia, początkowy rozkład stopni zaawansowania choroby w kohorcie modelu ma wpływ na całkowite koszty i wyniki zdrowotne uzyskane w drodze modelowania. Odsetki pacjentów z kontrolowaną, częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną astmą wyznaczone oddzielnie dla każdego porównania w wyjściowej kohorcie pacjentów zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej *Willson 2014* [25] i przedstawiono je w poniższej tabeli. Zgodnie z publikacją *Willson 2014* [25] założono, że wyjściowo żaden pacjent nie znajdował się w stanie innym niż powyższe tj. żaden pacjent nie doświadczał zaostrzeń choroby.

Tabela 2.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkład stopnia kontroli astmy ciężkiej na podstawie kwestionariusza ACQ-6*

Stan	Rozkład wyjściowy	
	TIO+SOC	SOC
astma kontrolowana	0,5%	0,5%
astma częściowo kontrolowana	13,2%	12,6%
astma niekontrolowana	86,3%	86,9%
zaostrzenia inne niż ciężkie	0,0%	0,0%
ciężkie zaostrzenia (bez hospitalizacji)	0,0%	0,0%
ciężkie zaostrzenia (z hospitalizacją)	0,0%	0,0%

*wyjściowy rozkład stopnia kontroli astmy bazował na danych z kwestionariuszy ACQ dla 793 pacjentów

4.2.3.2. Czas trwania zaostrzenia

W oparciu o analizę ekonomiczną *Willson 2014* [25] przyjęto, że zaostrzenie inne niż ciężkie trwa przez 1 cykl, natomiast zaostrzenie ciężkie trwa przez 2 cykle. Autorzy publikacji [25] uzasadnili powyższe założenie średnim czasem trwania zaostrzeń obserwowanym w badaniach

PrimoTinA 1 i PrimoTinA 2, który zgodnie z ich obliczeniami wyniósł 7,5 dni dla zaostrzenia innego niż ciężkie oraz 15,1 dni dla zaostrzenia ciężkiego.

4.2.3.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń

W modelu wykorzystano prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w porównywanych grupach opublikowane w wiarygodnej i aktualnej analizie Willson 2014 [25]. Z uwagi na dostęp autorów powyższej publikacji do szczegółowych wyników badań PrimoTinA 1 i PrimoTinA 2, z którego wynikała możliwość dokładnego prześledzenia zmian pomiędzy stanami pacjentów zastosowanie ww. danych jest w pełni uzasadnione.

Zgodnie z opisem metodyki powyższej analizy [25] autorzy dysponowali danymi pozyskanymi z kompletnych zestawów kwestionariuszy ACQ uzupełnionych dla 793 pacjentów stanowiących 87% pacjentów włączonych do omawianych badań PrimoTinA. Wartości ACQ były mierzone podczas 8 kolejnych wizyt w trakcie trwania badania (48 tygodni). W celu przypisania każdego pacjenta do jednego ze stanów kontroli astmy (astma kontrolowana, astma częściowo kontrolowana, astma niekontrolowana) bądź jednego ze stanów zaostrzeń choroby w każdym tygodniu okresu obserwacji zastosowano metodę imputacji danych.

Dla każdej z porównywanych interwencji, wyznaczono dwie macierze tygodniowych prawdopodobieństw przejść między sześcioma występującymi w badaniu stanami zdrowia: jedną wyznaczoną dla tygodni 0 do 8, a drugą dla tygodni 9-48.

W celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami przeprowadzono analizę statystyczną z użyciem programu estymacyjnego bazującego na podejściu bayesowskim WinBUGS (wersja 1.4).

Macierze przejść dla każdego z ramion modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Tygodniowe prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w porównywanych grupach w początkowym okresie leczenia (8 tygodni)

Interwencja	Prawdopodobieństwo przejścia						
	Do stanu Ze stanu	astma kontrolowana	astma częściowo kontrolowana	astma niekontrolowana	zaostrzenia inne niż ciężkie	ciężkie zaostrzenia (bez hospitalizacji)	ciężkie zaostrzenia (z hospitalizacją)
TIO+SOC	astma kontrolowana	94,5%	0,4%	0,8%	2,5%	1,3%	0,4%
	astma częściowo kontrolowana	5,7%	88,9%	2,5%	2,0%	0,7%	0,2%
	astma niekontrolowana	1,8%	2,2%	93,0%	2,1%	0,8%	0,0%
	zaostrzenia inne niż ciężkie	11,0%	6,9%	61,6%	13,7%	5,5%	1,4%
	ciężkie zaostrzenia (bez hospitalizacji)	4,1%	4,2%	41,7%	4,2%	43,7%	2,1%

Interwencja	Prawdopodobieństwo przejścia						
	Do stanu Ze stanu	astma kontrolowana	astma częściowo kontrolowana	astma niekontrolowana	zaostrzenia inne niż ciężkie	ciężkie zaostrzenia (bez hospitalizacji)	ciężkie zaostrzenia (z hospitalizacją)
	ciężkie zaostrzenia (z hospitalizacją)	16,6%	16,7%	16,7%	16,7%	16,6%	16,7%
SOC	astma kontrolowana	95,0%	0,6%	0,6%	1,7%	1,7%	0,6%
	astma częściowo kontrolowana	3,0%	87,5%	3,4%	4,1%	1,7%	0,2%
	astma niekontrolowana	1,5%	2,3%	92,7%	2,5%	0,9%	0,1%
	zaostrzenia inne niż ciężkie	6,0%	10,7%	63,1%	14,3%	3,6%	2,4%
	ciężkie zaostrzenia (bez hospitalizacji)	8,3%	6,3%	29,2%	4,2%	50,0%	2,1%
	ciężkie zaostrzenia (z hospitalizacją)	16,7%	8,3%	25,0%	8,3%	8,4%	33,3%

Powyższe prawdopodobieństwa przejść między stanami były wykorzystywane jedynie w pierwszych 8 cyklach modelu, gdyż maksymalny efekt farmakoterapii uzyskuje się zazwyczaj w początkowym okresie leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono tygodniowe prawdopodobieństwa przejść między stanami zastosowane dla kolejnych 40 tygodni.

Tabela 4.
Tygodniowe prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w porównywanych grupach w kolejnych okresach leczenia

Interwencja	Prawdopodobieństwo przejścia						
	Do stanu Ze stanu	astma kontrolowana	astma częściowo kontrolowana	astma niekontrolowana	zaostrzenia inne niż ciężkie	ciężkie zaostrzenia (bez hospitalizacji)	ciężkie zaostrzenia (z hospitalizacją)
TIO+SOC	astma kontrolowana	95,4%	1,9%	1,0%	1,0%	0,7%	0,0%
	astma częściowo kontrolowana	2,9%	91,3%	3,3%	1,9%	0,5%	0,2%
	astma niekontrolowana	0,6%	1,6%	93,9%	3,0%	1,0%	0,1%
	zaostrzenia inne niż ciężkie	8,1%	9,2%	57,6%	23,7%	0,9%	0,4%
	ciężkie zaostrzenia (bez hospitalizacji)	9,7%	7,8%	29,2%	1,9%	51,0%	0,4%
	ciężkie zaostrzenia (z hospitalizacją)	6,2%	12,5%	28,1%	6,3%	3,1%	43,8%
SOC	astma kontrolowana	94,3%	1,5%	0,8%	2,3%	1,0%	0,1%

Interwencja	Prawdopodobieństwo przejścia						
	Do stanu Ze stanu	astma kontrolowana	astma częściowo kontrolowana	astma niekontrolowana	zaostrzenia inne niż ciężkie	ciężkie zaostrzenia (bez hospitalizacji)	ciężkie zaostrzenia (z hospitalizacją)
	astma częściowo kontrolowana	3,1%	90,1%	2,7%	3,0%	0,9%	0,1%
	astma niekontrolowana	0,5%	1,1%	93,3%	3,7%	1,2%	0,1%
	zaostrzenia inne niż ciężkie	12,3%	10,7%	55,1%	20,8%	0,9%	0,2%
	ciężkie zaostrzenia (bez hospitalizacji)	6,6%	6,1%	35,2%	1,7%	49,9%	0,6%
	ciężkie zaostrzenia (z hospitalizacją)	11,8%	2,9%	29,4%	8,8%	3,0%	44,1%

Na podstawie prawdopodobieństw uzyskanych w wyniku analizy danych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy (48 tygodni) oszacowano prawdopodobieństwa w okresie długoletnim. Wartości z powyższej macierzy (tygodniowe prawdopodobieństwa przejść od 9 tygodnia terapii) zostały użyte do ekstrapolacji efektu leczenia na pozostałą część horyzontu czasowego modelu tzn. założono, że przedstawione w Tabeli 4 prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami pozostaną stałe od 49 tygodnia do końca horyzontu.

4.2.3.4. Śmiertelność

W badaniach *PrimoTina 1* oraz *PrimoTina 2* nie odnotowano przypadku śmierci u pacjentów. Z tego względu prawdopodobieństwo zgonu u dorosłych chorych na astmę (niezależnie od stopnia jej kontroli) obliczono w oparciu o śmiertelność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2013 rok [34] – patrz Tabela 41) przy założeniu średniego wieku startowego oszacowanego na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do analizy klinicznej [29] (53 lata). W modelu posłużono się średnimi wartościami prawdopodobieństw zgonu z przyczyn naturalnych ważonymi odsetkami pacjentów danej płci.

Zakładając wykładniczy rozkład ryzyka zgonu w czasie, roczne prawdopodobieństwa zgonu przeliczone zostały na prawdopodobieństwa tygodniowe (tydzień = 1/52 roku), odpowiadające długości cyklu modelu przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon_rok})^{\frac{1}{52}}$$

W modelu założono, że do stanu „zgon” można przejść w każdym cyklu modelu z każdego innego stanu zdrowotnego, także w połowie trwania ciężkiego zaostrzenia. Uwzględnienie prawdopodobieństwa zgonu w modelowaniu wiązało się ze skorygowaniem prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami przedstawionymi w rozdziale 4.2.3.3.

4.2.3.5. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy).

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty uwzględnionych w analizie leków stosowanych w leczeniu chorych z astmą (stopień 4 lub 5): TIO, wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA,
- Koszty monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia doraźnego (ang. *rescue medication*),
- Koszty leczenia zaostrzeń astmy, na które składają się:
 - koszty leczenia ciężkich zaostrzeń wymagających hospitalizacji,
 - koszty leczenia pozostałych zaostrzeń.

W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [29] nie analizowano innych leków stosowanych przewlekłe w ciężkiej astmie (teofilina, omalizumab, LTRA, dGKS) pod kątem ich zużycia oraz przestrzegania w czasie trwania badania. Pacjenci włączeni do badania mogli kontynuować leczenie z ich udziałem, jednakże nie określono wpływu stosowania tiotropium na dawkowanie pozostałych leków. Metaanaliza wyników badań *PrimoTina 1* oraz *PrimoTina 2* [27, 29] wykazała, że leczenie z udziałem tiotropium istotnie statystycznie wpływa na kontrolę objawów astmy wg kwestionariusza ACQ oraz w większym stopniu poprawia parametry oddechowe FEV_{1 peak} i FEV_{1 trough} podczas 48-tygodniowego okresu leczenia.

W związku z powyższym uwzględnienie leków innych niż TIO oraz wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA wymagałoby wielu założeń. Ponadto poprawa w ocenie parametru FEV₁ oraz w zakresie kontroli astmy może skutkować redukcją dawek leków takich jak teofilina, omalizumab, czy LTRA, co spowodowałoby redukcję kosztów; nieuwzględnienie zatem dodatkowych technologii medycznych, może być uznane za założenie konserwatywne, tj. zaniżające różnicę w kosztach pomiędzy ocenianą interwencją i technologią opcjonalną.

Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem TIO+SOC bądź SOC, co było podyktowane wynikami analizy efektywności klinicznej (poprzedzającej niniejszą analizę) [29], gdzie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

W celu wyznaczenia kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów posłużono się następującymi źródłami danych:

- Koszty leczenia z udziałem produktu leczniczego Spiriva® Respimat® oszacowano na podstawie ceny zbytu netto podanej przez Zleceniodawcę (*Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*);

- Koszty produktów leczniczych uwzględnionych w analizie wyznaczono w oparciu o *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 roku* [5]. W kalkulacjach kosztów leczenia z udziałem rozważanych leków posłużono się średnim kosztem jednostkowym ważonym udziałami poszczególnych opakowań.

Udziały poszczególnych opakowań analizowanych preparatów wyznaczono na podstawie danych zawartych w załącznikach do Komunikatów DGL [41-48].

Wykorzystując opublikowane na stronie NFZ dane o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych uwzględnionych produktów leczniczych z okresu styczeń 2014 – sierpień 2014 r. [41-48] oszacowano ich roczną sprzedaż w 2014 roku. Dane NFZ, dotyczące liczby opakowań zrefundowanych w roku 2014 obejmowały okres pierwszych ośmiu miesięcy, w związku z czym niezbędne było wyznaczenie prognozowanej liczby opakowań w całym roku 2014. Założono więc, że dla każdego produktu leczniczego jego miesięczna sprzedaż utrzymuje się na takim samym poziomie. Następnie wykorzystując dostarczone przez Zleceniodawcę dane *IMS Health Index* obliczono odsetek pacjentów leczonych danym lekiem (bez względu na dawkę) z powodu astmy (rozpoznanie J45 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10), za pomocą którego skorygowano dane sprzedażowe zaczerpnięte z Komunikatów DGL. Uzyskano w ten sposób szacowaną ilość wydanych opakowań poszczególnych leków w leczeniu astmy w 2014 roku, którą przeliczono na liczbę sprzedanych DDD (patrz Tabela 29). W odniesieniu do amoksycyliny nie korygowano sprzedaży z uwagi na brak dostępnych danych (założono, że odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi opakowaniami leku z powodu astmy są sobie równe).

- Koszt monitorowania leczenia oraz leczenia zaostrzeń, które nie wymagają hospitalizacji chorych z astmą wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [39];
- Koszty dotyczące leczenia ciężkich zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji oszacowano z wykorzystaniem systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), zgodnie z obowiązującymi od 1 stycznia 2015 r. metodami rozliczania leczenia szpitalnego. Źródło powyższych danych stanowiły katalogi świadczeń NFZ zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [11].
- Ceny punktów świadczeń wyznaczone zostały na podstawie udostępnionego przez NFZ Informatora o umowach zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2014 roku przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [14].

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- Dawkowanie tiotropium w leczeniu astmy przyjęto za zgodne z dawkowaniem opisanym w charakterystyce produktu leczniczego oraz dawkowaniem w badaniach klinicznych włączonych do wykonanego uprzednio przeglądu systematycznego [29];
- W modelu założono stosowanie najmniejszych dużych dawek wGKS w skojarzeniu z LABA. Uwzględniono produkty lecznicze z grupy limitowej 199.3, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach* (patrz Tabela 25). Dawkowanie produktów złożonych przyjęto zgodnie z wielkościami DDD [19];
- Częstość wizyt kontrolnych u specjalisty z podziałem na stopnie kontroli astmy przyjęto w oparciu o publikację *Brożek 2012* [20];
- Zużycie leków stosowanych doraźnie w postaci średniej liczby dawek inhalacyjnych w przeliczeniu na cykl modelu zaczerpnięto z analizy ekonomicznej *Willson 2014* [25] bazującej na danych z badań *PrimoTinA 1* oraz *PrimoTinA 2*;
- Dane na temat odsetków pacjentów stosujących dGKS i antybiotyki zostały zaczerpnięte z badania *Kokot 2004* [21].

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oraz oszacowano bezpośrednie koszty medyczne, które wykorzystano w dalszej części analizy. Zestawienie kosztów uwzględnionych dla poszczególnych stanów modelu znajduje się w rozdziale 5.2.

4.2.3.5.1 Koszty wnioskowanej technologii lekowej – produkt leczniczy Spiriva® Respimat®

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Spiriva® Respimat® wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva® Respimat® z ceną zbytu netto na poziomie [REDACTED] za opakowanie jednostkowe zawierające 1 inhalator Respimat® i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych) (kod EAN: 5909990735839). Ponadto wnioskowane jest [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od producenta leku, proponowany termin rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Spiriva® Respimat® to [REDACTED]

Poniżej zestawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Spiriva® Respimat®.

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Spiriva® Respimat®
Czy lek stosowany jest dłużej niż 30 dni?	tak ⁶
Miesięczny koszt stosowania ⁵ (odpłatność świadczeniobiorcy przy założeniu 30% limitu finansowania)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████
Odniesienie do płacy minimalnej ⁷ (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę)	84,00 PLN w 2014 r. 87,50 PLN w 2015 r.
Czy miesięczny koszt stosowania przekracza 5%?	██
Wysokość limitu finansowania	██████████
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	██████████████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	██████████
Kwota refundacji NFZ	██████████

¹ zgodnie z WHO [19] DDD tiotropium w postaci roztworu do inhalacji wynosi 5 µg;

² informacja uzyskana od firmy Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

³ zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 Ustawy o refundacji [1];

⁴ zgodnie z zapisami art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji [1];

⁵ zgodnie z zapisami art. 14 Ustawy o refundacji [1];

⁶ lek stosowany w chorobach przewlekłych;

⁷ wysokość minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. wynosi 1 680 PLN [12], a w 2015 r. 1 750 [35];

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Spiriva® Respimat® [4] oraz dawkowaniem tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w badaniach klinicznych włączonych do wykonanego uprzednio przeglądu systematycznego [29], zalecana dawka leku to 5 µg tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat® raz na dobę, co jest zgodne z DDD dla tiotropium wg WHO [19]. W poniższej tabeli przedstawiono koszt za dzienną dawkę tiotropium oraz koszt tygodniowego stosowania leku.

Tabela 7.
Koszt jednostkowy tiotropium (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®)

Substancja czynna	Liczba DDD w opakowaniu	Koszt za DDD [PLN]		Koszt/cykl [PLN]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
tiotropium	30	████	████	████	████

4.2.3.5.2 Koszty leków stosowanych w ramach SOC

W niniejszej analizie w ramach standardowej terapii (SOC) stosowanej u pacjentów z populacji docelowej rozważono wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA.

Stosowanie przez dorosłych dużej dawki wziewnego kortykosteroidu oznacza leczenie z udziałem ≥800 µg budezonidu/dobę lub równoważnej dawki innego wziewnego kortykosteroidu tj. ≥800 µg flutikazonu/dobę, ≥400 µg beklometazonu/dobę, ≥320 µg cyklezonidu /dobę, ≥440 µg mometazonu/dobę [18]. W modelu założono konserwatywnie stosowanie najmniejszych dużych dawek

wGKS, co jest zgodne z medianą dziennego dawkowania wGKS w badaniach klinicznych (800 µg budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) [27].

Zgodnie z wytycznymi GINA 2014 [18] u pacjentów, u których konieczne jest zastosowanie obu leków rekomenduje się zastosowanie wGKS+LABA w jednym inhalatorze zamiast stosowania ich oddzielnie w dwóch inhalatorach. W związku z powyższym w analizie rozważono produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 199.3, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach* (patrz Tabela 25).

W kalkulacjach kosztów leczenia wGKS+LABA zastosowano średni koszt za DDD ww. produktów leczniczych ważony udziałami poszczególnych opakowań leków w sprzedaży w astmie w obrębie grupy limitowej 199.3. Oszacowane liczby sprzedanych DDD poszczególnych opakowań leków wGKS+LABA zamieszczono w załączniku (patrz Tabela 29; szczegóły w analizie wpływu na budżet [7]). W poniższej tabeli zestawiono skalkulowany koszt jednostkowy za dzienną dawkę wGKS+LABA oraz koszt w przeliczeniu na cykl modelu (7 dni).

Tabela 8.
Koszty leków złożonych wGKS+LABA w dużych dawkach

Lek	Koszt jednostkowy za DDD [PLN]		Koszt/ cykl [PLN]	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
wGKS+LABA	4,19	4,68	29,33	32,76

4.2.3.5.3 Koszty monitorowania leczenia

W ramach kosztów leczenia astmy należy uwzględnić koszty wizyt monitorujących przebieg leczenia, które są prowadzone przez specjalistów (pulmonologów lub alergologów) oceniających aktualne zaawansowanie choroby i indywidualne potrzeby pacjenta.

Omawiane koszty ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego (budżet NFZ), a zatem są one jednakowe zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej.

Opierając się na danych na temat częstości wizyt kontrolnych u specjalisty z podziałem na stopnie kontroli astmy zaczerpniętych z publikacji *Brożek 2012* [20] oszacowano średnią roczną liczbę rutynowych wizyt odbywanych przez pacjentów z astmą.

Tabela 9.
Częstość wizyt kontrolnych u specjalisty z podziałem na stopnie kontroli astmy zgodnie z publikacją *Brożek 2012* [20]

Wizyta kontrolna	Odsetek pacjentów		
	Astma kontrolowana	Astma częściowo kontrolowana	Astma niekontrolowana
Co pół roku	52,90%	52,80%	54,40%
Raz w roku	27,80%	25,40%	24,20%
Raz na dwa lata	8,10%	7,80%	7,00%

Zgodnie z powyższymi danymi odpowiednio 88,80%, 86,00% i 85,60% pacjentów z astmą kontrolowaną, częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną korzysta z wizyt kontrolnych przynajmniej raz na dwa lata. Skalkulowaną średnią liczbę wizyt kontrolnych u lekarza specjalisty

przypadającą na chorego na astmę w zależności od stopnia kontroli choroby zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Średnia liczba wizyt kontrolnych u specjalisty z podziałem na stopnie kontroli astmy

Parametr	Astma kontrolowana	Astma częściowo kontrolowana	Astma niekontrolowana
Średnia liczba wizyt/pacjent/rok	1,38	1,35	1,37
Średnia liczba wizyt/pacjent/cykl	0,0265	0,0260	0,0263

W ramach wizyty wykonywane jest m.in. badanie spirometryczne (kod ICD-9 procedury: 89.386; typ listy ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych: W2 [39]). W analizie przyjęto, że wizyta wraz z badaniem spirometrycznym chorego z astmą będzie rozliczana jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu w poradni pulmonologicznej (konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2), które zgodnie z Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zostało wycenione na 7 punktów [39].

Tabela 11.
Koszt wizyty w poradni pulmonologicznej

Nazwa komórki organizacyjnej	Kod i nazwa zakresu świadczeń	Kod grupy i nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punkt. świadczenia [pkt.]	Średni koszt/pkt. [PLN]	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
Poradnia chorób płuc	02.1270.001.02 Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,51*	66,57	[39, 14]

*na podstawie „Informatora o umowach na rok 2014” [14], cena punktu na rok 2014 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc

W tabeli poniżej przedstawiono koszty monitorowania przypadające na pacjenta chorego na astmę w podziale na stopień kontroli choroby.

Tabela 12.
Koszty monitorowania leczenia astmy przypadające na pacjenta

Stopień kontroli astmy	Liczba wizyt kontrolnych/ cykl	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Średni koszt monitorowania leczenia/pacjent/ cykl [PLN]
Astma kontrolowana	0,0265	66,57	1,77
Astma częściowo kontrolowana	0,0260		1,73
Astma niekontrolowana	0,0263		1,75

4.2.3.5.4 Koszty leczenia doraźnego

Do leków objawowych stosowanych w astmie należą m.in. szybko i krótko działające β_2 -mimetyki wziewne (SABA). Celem ich działania jest opanowanie objawów astmy, a także zapobieganie napadom skurczu oskrzeli indukowanych wysiłkiem fizycznym [40].

W badaniach *PrimoTinA 1* oraz *PrimoTinA 2* [27] leczenie doraźne rozumiano jako zastosowanie salbutamolu w dawce 100 μ g/dawkę inhalacyjną lub albuterolu w dawce 90 μ g/dawkę inhalacyjną.

Biorąc pod uwagę leki refundowane w Polsce [5] w modelu uwzględniono średni koszt stosowania salbutamolu 100 µg/dawkę w postaci proszku bądź aerozolu do inhalacji (patrz Tabela 27) ważony udziałami poszczególnych opakowań w ich łącznej sprzedaży (Tabela 29). Skalkulowany średni koszt jednostkowy (koszt za 1 dawkę inhalacyjną równą 100 µg) salbutamolu zestawiono w Tabela 13.

Tabela 13.
Koszty leków z grupy SABA

Lek	Dawka inhalacyjna	Koszt jednostkowy za dawkę inhalacyjną [PLN]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
salbutamol	100 µg	0,05	0,07

W poniższej tabeli przedstawiono zużycie leków stosowanych doraźnie w postaci średniej liczby dawek inhalacyjnych (100 µg) w przeliczeniu na cykl modelu zaczerpnięte z analizy ekonomicznej *Willson 2014* [25] i bazujące na danych z badań *PrimoTinA 1* oraz *PrimoTinA 2*.

Tabela 14.
Zużycie leków stosowanych doraźnie/ cykl modelu

Stan zdrowia	TIO+SOC	SOC	Źródła danych
astma kontrolowana	7,9	7,7	<i>Willson 2014</i> [25] na podstawie danych z badań <i>PrimoTinA 1</i> oraz <i>PrimoTinA 2</i>
astma częściowo kontrolowana	10,7	11,7	
astma niekontrolowana	19,7	23,0	
zaostrzenia inne niż ciężkie	11,3	20,4	
ciężkie zaostrzenia nie wymagające hospitalizacji	26,6	28,8	

Na podstawie powyższych danych oszacowano średni koszt leczenia doraźnego przypadający na pacjenta w zależności od stopnia kontroli choroby.

Tabela 15.
Koszty leków stosowanych doraźnie przypadające na pacjenta na cykl (7 dni)

Stan zdrowia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	TIO+SOC	SOC	TIO+SOC	SOC
astma kontrolowana	0,40	0,39	0,55	0,54
astma częściowo kontrolowana	0,54	0,59	0,75	0,82
astma niekontrolowana	0,99	1,15	1,38	1,61
zaostrzenia inne niż ciężkie	0,57	1,02	0,79	1,43
ciężkie zaostrzenia nie wymagające hospitalizacji	1,33	1,44	1,86	2,02

4.2.3.5.5 Koszty leczenia zaostrzeń astmy

Zgodnie z raportem GINA 2014 [18] zaostrzenia astmy to epizody charakteryzujące się nasilającymi się objawami duszności, kaszlu, świstów lub ucisku w klatce piersiowej, z postępującymi zaburzeniami czynności płuc, które są zmianą w stosunku do codziennego stanu pacjenta i wymagają modyfikacji leczenia. W przebiegu astmy może dochodzić do występowania

zaostrzeń, które rozwijają się stopniowo lub gwałtownie. W przypadku, gdy zaostżenia rozwijają się stopniowo, objawy narastają w ciągu wielu godzin, dni lub nawet tygodni. Najczęstszą ich przyczyną jest zakażenie układu oddechowego lub niepowodzenie dotychczasowej terapii, a odpowiedź na leczenie jest powolna. Z kolei, kiedy zaostżenia rozwijają się gwałtownie (napady astmy), objawy pojawiają się w ciągu kilku minut do kilku godzin po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza [15]. Zaostżenie astmy może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki. Nielezione zaostżenie może doprowadzić nawet do zgonu chorego [15, 22].

W analizie rozważono koszty leczenia zaostżeń innych niż ciężkie (łagodnych oraz umiarkowanych) oraz koszty leczenia ciężkich zaostżeń choroby u pacjentów z populacji docelowej. Z uwagi na stopień choroby założono, że ciężkie zaostżenia nie wymagające hospitalizacji związane są z dwoma dodatkowymi wizytami specjalistycznymi.

Zużycie szybko i krótko działających β_2 -mimetyków wziewnych będących lekami pierwszego wyboru w leczeniu zaostżeń astmy [40] uwzględniono w ramach leczenia doraźnego (rozdział 4.2.3.5.4).

Koszty leczenia ciężkich zaostżeń astmy wymagających hospitalizacji

Koszt hospitalizacji chorego z powodu ciężkich zaostżeń astmy został oszacowany po zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy JGP: D10 „Dychawica oskrzelowa” (zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ [11]).

Tabela 16.
Oszacowanie kosztów hospitalizacji związanej z ciężkim zaostżeniem astmy

Kod produktu	Nazwa JGP	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu* [PLN]	Koszt [PLN]	Źródła danych
5.51.01.0004010	D10 Dychawica oskrzelowa	49	52	2 548	[11, 14]

*cena punktu na rok 2014 w zakresie leczenie szpitalne - choroby płuc - hospitalizacja

Zgodnie z Zarządzeniem nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [9] oraz art. 35 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [37] założono, że świadczeniodawca udzielający świadczeń opieki zdrowotnej w ramach hospitalizacji zapewnienia pacjentowi bezpłatny dostęp do produktów leczniczych oraz wyrobów medycznych.

Koszty leczenia ciężkich zaostżeń astmy nie wymagających hospitalizacji

Założono, że pacjent z ciężkim zaostżeniem astmy, który nie jest leczony w warunkach szpitalnych wymaga opieki specjalistycznej (dwóch dodatkowych wizyt lekarskich). Każda z wizyt obejmująca wywiad lekarski i/lub modyfikację leczenia będzie rozliczana w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu w poradni pulmonologicznej, która zgodnie z Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia została wyceniona na 3,5 pkt. [39].

Tabela 17.
Koszty leczenia zaostżeń w poradni pulmonologicznej

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punktowa	Wartość punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,51	33,29	[39, 14]

*średnia cena punktu na rok 2014 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc

W analizie przyjęto, że postępowanie diagnostyczne u chorych ciężkim zaostżeniem astmy oprócz wywiadu lekarskiego obejmuje zastosowanie doustnych glikokortykosteroidów (dGKS) i antybiotyków. Glikokortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo powinno się stosować w leczeniu wszystkich zaostżeń astmy (oprócz najłżejszych), gdyż łagodzą ich przebieg oraz zapobiegają ich progresji i wczesnym nawrotom. Efekty działania GKS ujawniają się dopiero po upływie 4–6 godzin, a poprawy parametrów czynnościowych płuc należy się spodziewać do 24 godzin od ich zastosowania [40].

Do najczęściej stosowanych dGKS należą prednizon i prednizolon [22, 23]. Typowa krótkotrwała kortykoterapia w zaostżeniu astmy trwa 5–7 dni; dGKS podawane są zwykle w dawce 30–50 mg/dobę [40].

W kalkulacjach kosztów leczenia dGKS zastosowano średni koszt za 1 miligram prednizonu/ prednizolonu ważony udziałami poszczególnych opakowań ww. leków w ich łącznej sprzedaży w astmie w 2014 roku (patrz Tabela 29). W poniższej tabeli zestawiono oszacowany średni koszt jednostkowy dGKS (koszt za 1 mg substancji czynnych) oraz średni koszt związany z leczeniem zaostżenia z udziałem dGKS.

Tabela 18.
Koszty leków z grupy doustnych glikokortykosteroidów

Lek	Dzienna dawka (DD)	Długość leczenia	Koszt jednostkowy za mg [PLN]		Koszt/ zaostżenie [PLN]	
			Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
dGKS	40 mg	6 dni*	0,04	0,09	9,60	21,60

*średnia z zakresu 5-7 dni [40]

W trakcie leczenia ciężkiego zaostżenia doustne GKS stosuje średnio 60% chorych z astmą. Antybiotyki są stosowane średnio u 10% pacjentów leczonych ambulatoryjnie [21].

Antybiotyki u chorych na astmę należy stosować tylko wtedy, gdy zaostżenie choroby jest spowodowane zakażeniem bakteryjnym [24]. W analizie założono, że u pacjentów doświadczających zaostżenia astmy związanego z zakażeniem układu oddechowego skuteczna i wystarczająca jest krótka (5-dniowa) antybiotykoterapia [22]. W przypadku leczenia zakażeń zalecane dawkowanie amoksycyliny u dorosłych to zwykle od 1,5 g do 2 g dwa razy na dobę lub 1 g trzy razy na dobę [51]. Na podstawie powyższych informacji przyjęto, że chorzy przyjmują amoksycylinę w średniej dobowej dawce 3,25 g przez okres 5 dni.

W kalkulacjach kosztów leczenia antybiotykami zastosowano średni koszt jednostkowy amoksycyliny (koszt za 1 g substancji czynnej) ważony udziałami poszczególnych opakowań ww. leku w ich łącznej sprzedaży w 2014 roku (patrz Tabela 29). W poniższej tabeli zestawiono

oszacowany średni koszt jednostkowy amoksycyliny oraz średni koszt związany z leczeniem zaostrzenia z jej zastosowaniem.

Tabela 19.
Dawkowanie oraz koszty jednostkowe amoksycyliny

Lek	Dzienna dawka	Długość stosowania	Koszt jednostkowy za g [PLN]		Koszt/ zaostrzenie [PLN]	
			Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
amoksycylina	3,25 g	5 dni	0,71	0,93	11,54	15,11

Koszty leczenia zaostrzeń astmy innych niż ciężkie

W analizie przyjęto, że postępowanie diagnostyczne u chorych z łagodnym bądź umiarkowanym zaostrzeniem astmy obejmuje wywiad lekarski (w ramach wizyty u lekarza poz), zastosowanie doustnych glikokortykosteroidów (dGKS) i antybiotyków. W trakcie leczenia zaostrzenia innego niż ciężkie doustne GKS oraz antybiotyki stosuje średnio 34% i 31% chorych z astmą [21].

W odniesieniu do leczenia zaostrzeń choroby spowodowanych zakażeniem bakteryjnym konserwatywnie założono stosowanie amoksycyliny w średniej dziennej dawce (3,25 g) przez okres 5 dni (Tabela 19).

Zgodnie z dawkowaniem opisanym na stronie internetowej portalu Medycyna Praktyczna [49] początkowa dawka prednizonu wynosi 5-60 mg/dobę i jest dobierana indywidualnie i zmienne, w zależności od etiologii choroby, stanu ogólnego pacjenta, tolerancji i reakcji na lek. W modelu przyjęto stosowanie średniej dawki dziennej (32,5 mg/dobę) dGKS przez okres 2 dni (zgodnie z definicją zaostrzenia innego niż ciężkie – patrz rozdział 4.2.1).

4.2.3.6. Compliance (przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania)

W niniejszej analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%.

Należy podkreślić, iż w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [29] odsetek pacjentów niestosujących się do dyscypliny terapeutycznej był znikomy (ok. 1%).

4.2.3.7. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia odpowiednich dla przyjętego modelu Markowa przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *Cochrane*, CRD oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [6] (wyszukiwanie zakończono dnia 23.10.2014 r.). Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność u dorosłych z poszczególnymi stopniami kontroli astmy, bądź zmianę użyteczności wywołaną wystąpieniem zaostrzenia. W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski.

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

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

Źródło danych w przypadku odnalezienia zarówno badania pierwotnego jak i publikacji o charakterze wtórnym bazującej na wartościach użyteczności z wyszukanego badania pierwotnego stanowiła publikacja pierwotna.

Strategię wyszukiwania użyteczności w poszczególnych bazach oraz diagram opisujący wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.5.

W modelu rozważono siedem stanów: astma kontrolowana, astma częściowo kontrolowana, astma niekontrolowana, zaostrzenia inne niż ciężkie, ciężkie zaostrzenia wymagające hospitalizacji, ciężkie zaostrzenia nie wymagające hospitalizacji oraz zgon.

Danych na temat wartości użyteczności dla stanów związanych z klasyfikacją astmy ze względu na stopień kontroli choroby dostarczyła analiza ekonomiczna *Willson 2014* [25], w której przedstawiono wyniki badania jakości życia chorych z rozważanej populacji docelowej (drosłych pacjentów z astmą, którzy są leczeni wziewnymi kortykosteroidami w dużych dawkach w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku). Wartości użyteczności zostały wyznaczone w oparciu o kwestionariusz EQ-5D (dane zebrane podczas każdej z ośmiu zaplanowanych wizyt w czasie trwania badań *PrimoTina 1* i *PrimoTina 2*). Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w średnich wartościach użyteczności skalkulowanych w poszczególnych ramionach dla każdego ze stopni kontroli astmy założono, że użyteczności dla danego stanu przyjmą taką samą wartość niezależnie od stosowanego leczenia.

Wartości użyteczności dla pacjentów doświadczających ciężkich zaostrzeń zostały zaczerpnięte z badania obserwacyjnego *Lloyd 2007* [32]. Powyższe badanie zostało przeprowadzone wśród 112 pacjentów ze zdiagnozowaną astmą umiarkowaną lub ciężką (stopień 4 lub 5 zgodnie z wytycznymi *British Thoracic Society*) leczonych wGKS w wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA, LTRA lub teofiliną (stopień 4) lub dGKS w połączeniu z wGKS i LABA (stopień 5) w Wielkiej Brytanii. Chorzy zostali poddani 4-tygodniowej obserwacji, na początku i na końcu której przeprowadzono badanie jakości życia za pomocą 3 kwestionariuszy (EQ-5D, *mini Asthma Quality of Life Questionnaire* mAQLQ oraz *Asthma Symptom Utility* ASUI). Pacjentów sklasyfikowano według rodzaju zaostrzenia doświadczanego w okresie obserwacji.

Zastosowane w modelu użyteczności dla stanów „zaostrzenie wymagające hospitalizacji” oraz „zaostrzenie nie wymagające hospitalizacji” zostały przyjęte zgonie z wartościami użyteczności

wyznaczonymi w oparciu o wyniki kwestionariusza EQ-5D w badaniu *Lloyd 2007* [32]. Należy przy tym zaznaczyć, iż wartości te zostały również wykorzystane w analizach ekonomicznych *Willson 2014* [25], *van Nooten 2013* [31] oraz w analizie HTA *Norman 2013* [33].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wartości użyteczności dla zdefiniowanego w modelu stanu „zaostrenia inne niż ciężkie”. W związku z powyższym, za autorami publikacji *Willson 2014* [25], przyjęto wartość 0,649 stanowiącą średnią z wartości użyteczności dla stanów „astma niekontrolowana” (0,728) oraz „ciężkie zaostrenie nie wymagające hospitalizacji” (0,57).

Założono konserwatywnie, że użyteczności dla danego stanu związanego z zaostreniem choroby przyjmą taką samą wartość niezależnie od stosowanego leczenia.

Wyjściowe wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Wyjściowe wartości użyteczności

Stan zdrowia	Użyteczność wyjściowa	Przedział ufności (95%-CI)	Źródła danych
astma kontrolowana	0,937	[0,923; 0,952]	<i>Willson 2014</i> [25]
astma częściowo kontrolowana	0,907	[0,879; 0,934]	<i>Willson 2014</i> [25]
astma niekontrolowana	0,728	[0,707; 0,749]	<i>Willson 2014</i> [25]
zaostrenia inne niż ciężkie	0,649	[0,628; 0,670]*	kalkulacje, <i>Willson 2014</i> [25]
ciężkie zaostrenia nie wymagające hospitalizacji	0,57	[0,549; 0,591]*	<i>Lloyd 2007</i> [32], <i>Willson 2014</i> [25]
ciężkie zaostrenia wymagające hospitalizacji	0,33	[0,309; 0,351]*	<i>Lloyd 2007</i> [32], <i>Willson 2014</i> [25]

*przedział wyznaczony przez autorów analizy *Willson 2014* [25]

Zmianę wartości wyjściowych w zakresach przedstawionych w publikacji *Willson 2014* [25] (dolne i górne granice przedziału ufności) testowano w analizie wrażliwości.

Opisane powyżej wartości użyteczności dla populacji pacjentów z astmą (stopień 4 lub 5) zostały dopasowane do modelu. Wagi użyteczności dla stanów związanych z klasyfikacją astmy ze względu na stopień kontroli choroby przeliczono na cykl, natomiast użyteczności dla zaostrzeń astmy przeliczono na okres trwania zaostrzeń (dwa tygodnie dla zaostrenia ciężkiego oraz tydzień dla zaostrenia innego niż ciężkie).

4.3. Zestawienie parametrów analizy ekonomicznej

W tabeli poniżej zestawiono parametry uwzględnione w modelu ekonomicznym. Podano również wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności.

Tabela 21. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości

Parametr wykorzystany w obliczeniach	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości		Źródła danych / uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		minimum	maksimum	
Koszt produktu leczniczego Spiriva® Respimat® [PLN]		Tabela 6, Tabela 7		Wielkości kwoty refundacji oraz dopłat świadczeniobiorcy mają charakter stawek urzędowych, w związku z czym nie posiadają zakresu zmienności.
Dawkowanie produktu leczniczego Spiriva® Respimat®	5 µg tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat® raz na dobę			Dawkowanie przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Spiriva® Respimat® [4], wielkością DDD dla tiotropium w postaci rozworu do inhalacji [19] oraz dawkowaniem zastosowanym w badaniach klinicznych włączonych do wykonanego uprzednio przeglądu systematycznego [29].
Koszt za jednostkę (DDD) wGKS+LABA w dużych dawkach [PLN]	perspektywa NFZ: 4,19 perspektywa wspólna: 4,68 (Tabela 8)	perspektywa NFZ: 4,19 perspektywa wspólna: 4,29	perspektywa NFZ: 4,19 perspektywa wspólna: 5,90	Obwieszczenie MZ [5] Zastosowanie minimalnej i maksymalnej ceny za DDD leków złożonych z grupy limitowej 199.3
Koszt za dawkę inhalacyjną SABA (leczenie doraźne) [PLN]	perspektywa NFZ: 0,05 perspektywa wspólna: 0,07 (Tabela 13)	perspektywa NFZ: 0,05 perspektywa wspólna: 0,06	perspektywa NFZ: 0,05 perspektywa wspólna: 0,13	Obwieszczenie MZ [5] Zastosowanie minimalnej i maksymalnej ceny za dawkę inhalacyjną leków zawierających salbutamol w dawce 100 µg
Zużycie leków stosowanych w ramach leczenia doraźnego/ cykl		Tabela 14		Willson 2014 [25] na podstawie danych z badań <i>PrimoTina 1</i> oraz <i>PrimoTina 2</i>
Cena punktu w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc [PLN]	9,51	7,90	11,00	Ceny punktów świadczeń wyznaczone zostały na podstawie udostępnionego przez NFZ Informatora o umowach zawierających dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2014 roku przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [14] (w Tabeli 31. zestawiono średnią, minimalną i maksymalną cenę za punkt).
Częstość wizyt kontrolnych u specjalisty z podziałem na stopnie kontroli astmy		Tabela 10		Brożek 2012 [20]

Parametr wykorzystany w obliczeniach	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości		Źródła danych / uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		minimum	maksimum	
Koszt za jednostkę (1 mg) dGKS stosowanych w zaostrzeniach astmy [PLN]	perspektywa NFZ: 0,04 perspektywa wspólna: 0,09 (Tabela 18)	perspektywa NFZ: 0,00 perspektywa wspólna: 0,06	perspektywa NFZ: 0,11 perspektywa wspólna: 0,42	Obwieszczenie MZ [5] Zastosowanie minimalnej i maksymalnej ceny za jednostkę dGKS
Koszt za jednostkę (1 g) amoksyliny stosowanej w zaostrzeniach astmy spowodowanych zakażeniami bakteryjnymi [PLN]	perspektywa NFZ: 0,71 perspektywa wspólna: 0,93 (Tabela 19)	perspektywa NFZ: 0,10 perspektywa wspólna: 0,87	perspektywa NFZ: 0,74 perspektywa wspólna: 1,48	Obwieszczenie MZ [5] Zastosowanie minimalnej i maksymalnej ceny za jednostkę amoksyliny
Koszt hospitalizacji		2 548		Koszt hospitalizacji chorego z powodu ciężkich zaostrzeń astmy został oszacowany po zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy JGP: D10 „Dychawica oskrzelowa” (zgodnie z Zarządzeniem 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ [11]).
Stopa dyskontowa dla kosztów [%]	5	0	-	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [2] oraz z Wytycznymi AOTM [3].
Stopa dyskontowa dla efektów [%]	3,5	0	5	
Horyzont czasowy analizy [lata]	dożywotni	48 miesięcy	-	Ze względu na przewlekły charakter astmy przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przyjęty horyzont jest zgodny z Rozporządzeniem MZ w sprawie wymagań minimalnych [2] oraz z Wytycznymi AOTM [3]. Przedstawiono dodatkowo wyniki w 48-tygodniowym horyzoncie czasowym, zgodnym z maksymalnym okresem obserwacji w badaniach <i>PrimoTina 1</i> i <i>PrimoTina 2</i> .
Compliance		100%		W niniejszej analizie przyjęto współczynnik <i>compliance</i> na poziomie 100%. Należy podkreślić, iż w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [29] odsetek pacjentów niestosujących się do dyscypliny terapeutycznej był znikomy.
Perspektywa	NFZ, wspólna (NFZ + pacjent)			Perspektywa determinowana jest przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [2].

Parametr wykorzystany w obliczeniach	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości		Źródła danych / uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		minimum	maksimum	
Prawdopodobieństwa zdarzeń	Tabela 3, Tabela 4			W modelu wykorzystano prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w porównywanych grupach opublikowane w wiarygodnej i aktualnej analizie Willson 2014 [25]. Z uwagi na dostęp autorów powyższej publikacji do szczegółowych wyników badań <i>PrimoTina 1</i> i <i>PrimoTina 2</i> , z którego wynikała możliwość dokładnego prześledzenia zmian pomiędzy stanami pacjentów zastosowanie ww. danych jest w pełni uzasadnione.
Prawdopodobieństwo zgonu	W oparciu o Tabela 41			W badaniach <i>PrimoTina 1</i> oraz <i>PrimoTina 2</i> nie odnotowano przypadku śmierci u pacjentów. Z tego względu prawdopodobieństwo zgonu obliczono w oparciu o śmiertelność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2013 rok [34] – patrz Tabela 41). Powyższe dane uwzględniają zgony z wszystkich powodów (więc także z powodu astmy).
Użyteczności stanów zdrowia	astma kontrolowana	0,937	0,923	0,952
	astma częściowo kontrolowana	0,907	0,879	0,934
	astma niekontrolowana	0,728	0,707	0,749
	zaostrenia inne niż ciężkie	0,649	0,628	0,670
	ciężkie zaostrenia nie wymagające hospitalizacji	0,57	0,549	0,591
	ciężkie zaostrenia wymagające hospitalizacji	0,33	0,309	0,351
				W analizie podstawowej przyjęto wartość z analizy <i>Willson 2014</i> [25]. Zmianę wartości wyjściowych w zakresach przedstawionych w publikacji <i>Willson 2014</i> [25] (dolne i górne granice przedziału ufności) testowano w analizie wrażliwości.
				W analizie podstawowej przyjęto wartość z publikacji <i>Lloyd 2007</i> [32]. Zmianę wartości wyjściowych w zakresach przedstawionych w publikacji <i>Willson 2014</i> [25] (dolne i górne granice przedziału ufności) testowano w analizie wrażliwości.

4.4. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych metod leczenia.

Opis poszczególnych elementów kosztów i efektów zdrowotnych przedstawiono w rozdziale 4.2.3. Wartości, w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym, pochodzą z obliczeń przeprowadzonych przy pomocy modelu ekonomicznego.

Jednostką efektywności w analizie koszty-użyteczność były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG; ang. *Quality Adjusted Life-Years Gained*).

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych (TIO+SOC vs SOC) tzn. efekty zdrowotne oraz elementy kosztów leczenia pacjentów chorych na astmę z udziałem wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA, a także efekty zdrowotne oraz elementy kosztów dotyczących takiego leczenia z udziałem tiotropium jako terapii dodanej, bez podania końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR.

Tabela 22.
Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej

Parametr	TIO+SOC	SOC	Udział w koszcie całkowitym TIO+SOC	Udział w koszcie całkowitym SOC
Koszty - perspektywa NFZ [PLN]				
Koszty technologii medycznych [PLN]	██████	21 569	██████	82,1%
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	543	652	██████	2,5%
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	2 490	2 849	██████	10,8%
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	1 221	1 199	██████	4,6%
Koszty całkowite [PLN]	██████	26 268	-	-
Koszty – perspektywa wspólna [PLN]				
Koszty technologii medycznych [PLN]	██████	24 091	██████	82,6%
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	760	912	██████	3,1%
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	2 580	2 971	██████	10,2%
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	1 221	1 199	██████	4,1%
Koszty całkowite [PLN]	██████	29 172	-	-
Efekty				
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	██████	13,3666	-	-

Największy udział w całkowitych kosztach leczenia dorosłego pacjenta z astmą (4 lub 5 stopień) mają koszty technologii medycznych:

- z perspektywy płatnika publicznego: w ramieniu tiotropium dodanego do SOC: ██████
a w ramieniu SOC: 82,1%;

- z perspektywy wspólnej: w ramieniu tiotropium dodanego do SOC: [REDACTED] a w ramieniu SOC: 82,6%.

4.5. Wyniki analizy koszty-żyteczność

4.5.1. Analiza podstawowa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy koszty-żyteczność dla rozpatrywanych perspektyw (płatnik publiczny, płatnik publiczny + pacjent), gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG). Różnicę w kosztach, różnicę w efektach oraz wartość współczynnika ICUR dla przyjętego dożywnotniego horyzontu czasowego obliczono w odniesieniu do populacji dorosłych pacjentów z astmą (stopień 4 lub 5).

Wartości, w przeliczeniu na pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w skonstruowanym modelu ekonomicznym. Inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność ICUR obliczany jest wg następującej formuły:

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

Przedstawiono ponadto ceny zbytu netto za opakowania preparatu Spiriva® Respimat® (nieuwzględniające należnego podatku od towarów i usług), przy których współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności (119 577 PLN/QALYG [36]).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania: TIO+SOC vs. SOC w omawianej populacji. Przedstawiono ponadto wyniki analizy progowej. Poniższe wyniki pochodzą z kalkulacji przeprowadzonych w programie *TreeAge Pro 2014*.

Tabela 23.
Wyniki analizy koszty-żyteczność i analizy progowej

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
	TIO+SOC	SOC	TIO+SOC	SOC
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	26 268	[REDACTED]	29 172
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	13,367	[REDACTED]	13,367
Efekt inkrementalny [QALYG]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Inkrementalny współczynnik koszty/żyteczność ICUR [PLN/QALYG]	65 898		97 691	
Cena zbytu netto preparatu Spiriva® Respimat®, przy której ICUR = 119 577 PLN/QALYG:				
Spiriva® Respimat®	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]				

Wyniki analizy koszty-użyteczność przeprowadzonej w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólna) wykazały, że zastosowanie dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela (tiotropium) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami w dużych dawkach w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku w porównaniu z leczeniem z udziałem wGKS+LABA w dużych dawkach (SOC) jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) w przypadku zastąpienia terapii z udziałem SOC terapią z udziałem TIO+SOC wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego: **65 898 PLN/QALYG;**
- z perspektywy wspólnej: **97 691 PLN/QALYG.**

Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności kosztowej obowiązującego w Polsce (119 577 PLN/QALYG [36]) oraz przedstawione wyżej wyniki należy uznać, że zastosowanie tiotropium jako terapii dodanej (TIO+SOC) stanowi strategię efektywną kosztowo w porównaniu z zastosowaniem standardowego leczenia (SOC) zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i z perspektywy wspólnej.

4.5.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy użyteczności kosztów.

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej dla porównania TIO+SOC vs. SOC:

- koszty:
 - minimalny/maksymalny koszt preparatów zawierających wGKS+LABA w przeliczeniu na DDD (koszty SOC),
 - minimalny/maksymalny koszt preparatów zawierających salbutamol w przeliczeniu na dawkę inhalacyjną (koszty leczenia doraźnego),
 - minimalny/maksymalny koszt jednostkowy dGKS (koszty leczenia zaostrzeń),
 - minimalny/maksymalny koszt jednostkowy amoksycyliny (koszty leczenia zaostrzeń),
 - koszty wizyt u specjalisty oszacowane na podstawie minimalnej/maksymalnej ceny punktu rozliczeniowego z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc),

- efekty zdrowotne:
 - alternatywne wartości użyteczności zaczerpnięte z analizy Willson 2014 [25] (Tabela 20),
- dyskontowanie:
 - stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
 - stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
 - stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych),
- horyzont czasowy:
 - alternatywne założenia w celu zweryfikowania stabilności wyników analizy podstawowej: horyzont czasowy 48 tygodni [27].

Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w Tabeli 21. Poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 24.
Wyniki analizy wrażliwości

Parametr	TIO+SOC		SOC		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - cena zbytu netto tiotropium [PLN], przy której ICUR = 119 577 PLN/QALYG Spiriva® Respimat®
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		
Perspektywa NFZ						
Stan podstawowy			26 268	13,367	65 898	
Minimalny koszt preparatów zawierających wGKS+LABA w przeliczeniu na DDD			26 268	13,367	65 898	
Maksymalny koszt preparatów zawierających wGKS+LABA w przeliczeniu na DDD			26 268	13,367	65 898	
Minimalny koszt preparatów zawierających salbutamol w przeliczeniu na dawkę inhalacyjną			26 268	13,367	65 898	
Maksymalny koszt preparatów zawierających salbutamol w przeliczeniu na dawkę inhalacyjną			26 268	13,367	65 898	
Minimalny koszt jednostkowy dGKS			26 198	13,367	65 969	
Maksymalny koszt jednostkowy dGKS			26 390	13,367	65 772	
Minimalny koszt jednostkowy amoksycyliny			26 173	13,367	66 000	
Maksymalny koszt jednostkowy amoksycyliny			26 273	13,367	65 893	
Koszty wizyt u specjalisty oszacowane na podstawie minimalnej ceny punktu rozliczeniowego z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc)			25 977	13,367	65 969	
Koszty wizyt u specjalisty oszacowane na podstawie maksymalnej ceny punktu rozliczeniowego z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc)			26 456	13,367	65 912	
Wartości użyteczności (dolne granice przedziału ufności)			26 268	13,024	66 221	
Wartości użyteczności (górne granice przedziału ufności)			26 268	13,711	65 625	

Parametr	TIO+SOC		SOC		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - cena zbytu netto tiotropium [PLN], przy której ICUR = 119 577 PLN/QALYG Spiriva® Respimat®
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		
	Stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych)	█	█	50 432	21,688	78 070
Stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych)	█	█	26 268	21,688	40 641	█
Stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych)	█	█	26 268	11,286	78 108	█
Horyzont czasowy (48 tygodni)	█	█	1 727	0,721	98 633	█
Perspektywa wspólna						
Stan podstawowy	█	█	29 172	13,367	97 691	█
Minimalny koszt preparatów zawierających wGKS+LABA w przeliczeniu na DDD	█	█	27 165	13,367	97 690	█
Maksymalny koszt preparatów zawierających wGKS+LABA w przeliczeniu na DDD	█	█	35 453	13,367	97 694	█
Minimalny koszt preparatów zawierających salbutamol w przeliczeniu na dawkę inhalacyjną	█	█	29 042	13,367	97 778	█
Maksymalny koszt preparatów zawierających salbutamol w przeliczeniu na dawkę inhalacyjną	█	█	29 954	13,367	97 170	█
Minimalny koszt jednostkowy dGKS	█	█	29 120	13,367	97 745	█
Maksymalny koszt jednostkowy dGKS	█	█	29 750	13,367	97 100	█
Minimalny koszt jednostkowy amoksycyliny	█	█	29 163	13,367	97 701	█
Maksymalny koszt jednostkowy amoksycyliny	█	█	29 258	13,367	97 599	█
Koszty wizyt u specjalisty oszacowane na podstawie minimalnej ceny punktu rozliczeniowego z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc)	█	█	28 881	13,367	97 763	█
Koszty wizyt u specjalisty oszacowane na podstawie maksymalnej ceny punktu rozliczeniowego z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc)	█	█	29 360	13,367	97 706	█

Produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (tiotropium) stosowany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą – analiza ekonomiczna

Parametr	TIO+SOC		SOC		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - cena zbytu netto tiotropium [PLN], przy której ICUR = 119 577 PLN/QALYG Spiriva® Respimat®
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		
	Wartości użyteczności (dolne granice przedziału ufności)	█	█	29 172	13,024	98 171
Wartości użyteczności (górne granice przedziału ufności)	█	█	29 172	13,711	97 288	█
Stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych)	█	█	56 010	21,688	115 724	█
Stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych)	█	█	29 172	21,688	60 250	█
Stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych)	█	█	29 172	11,286	115 793	█
Horyzont czasowy (48 tygodni)	█	█	1 916	0,721	146 954	█

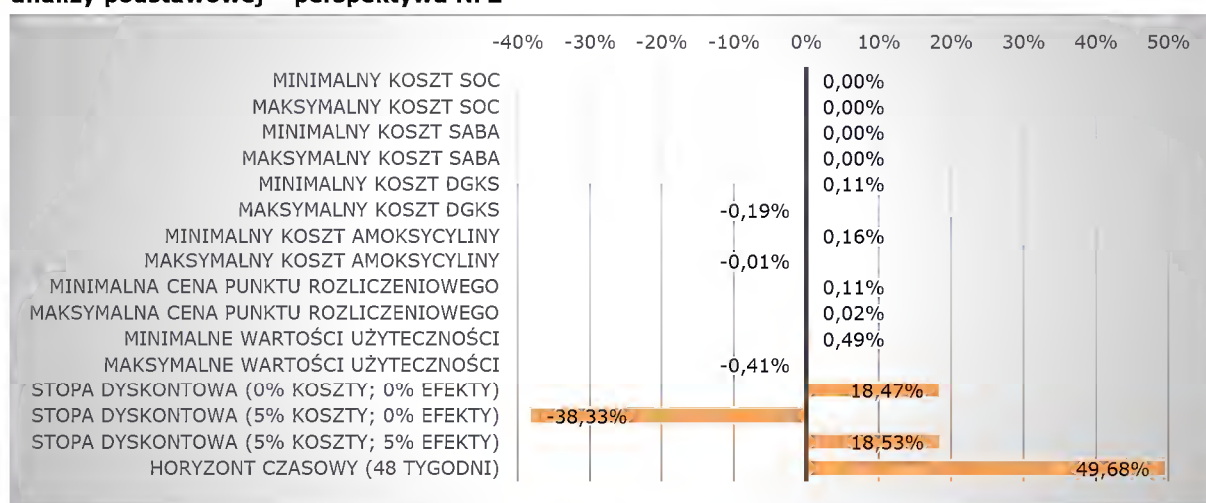
Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty leczenia astmy z udziałem tiotropium (preparat Spiriva® Respimat®) jako terapii dodanej do standardowego leczenia (wGKS+LABA) z kosztami i efektami leczenia wyłącznie wGKS+LABA generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem tiotropium jest strategią droższą lecz przynoszącą równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Biorąc pod uwagę skalkulowane współczynniki ICUR oraz wysokość progu opłacalności kosztowej w Polsce można uznać, iż przetestowanie większości (za wyjątkiem jednego) parametrów analizy wrażliwości dla obu perspektyw potwierdziło, iż tiotropium stosowany w populacji dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥ 800 μg budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku jest strategią kosztowo-efektywną w porównaniu z kontynuacją standardowego leczenia bez jego udziału.

Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- Horyzont czasowy (wzrost ICUR o 49,68%/50,43% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej);
- Stopa dyskontowa 5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 38,33% w stosunku do wyników analizy podstawowej).

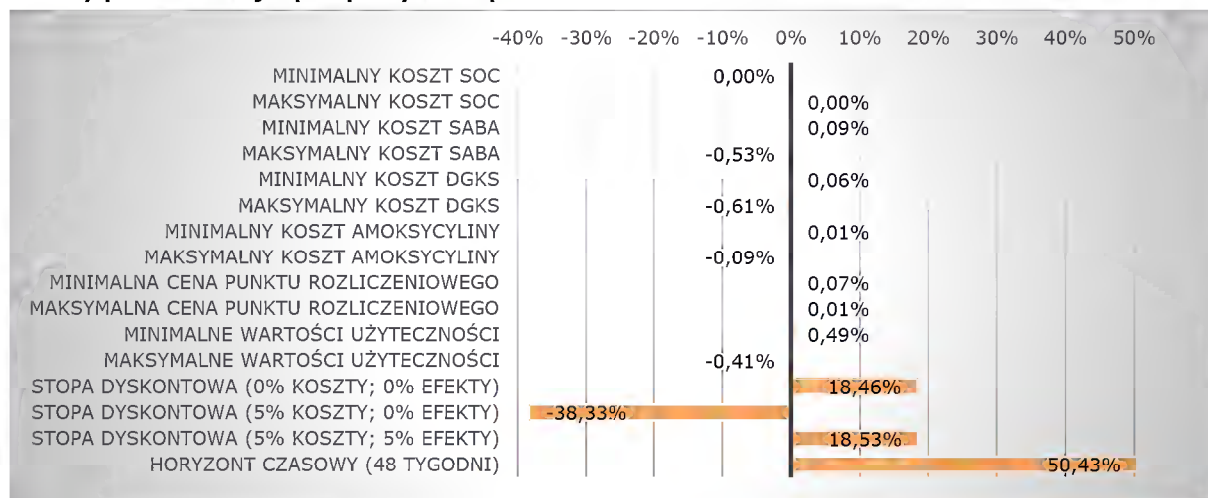
Na poniższych wykresach przedstawiono procentowe zmiany współczynników ICUR skalkulowanych dla testowanych parametrów analizy wrażliwości względem współczynników ICUR uzyskanych w analizie podstawowej.

Wykres 1.
Wyniki analizy wrażliwości w postaci zmiany kosztu inkrementalnego w stosunku do wyników analizy podstawowej – perspektywa NFZ



Wykres 2.

Wyniki analizy wrażliwości w postaci zmiany kosztu inkrementalnego w stosunku do wyników analizy podstawowej – perspektywa wspólna



4.6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w populacji zgodnej z charakterystyką populacji docelowej niniejszej analizy.

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

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline przez PubMed;*
- *The Cochrane Library;*

oraz medyczne serwisy internetowe:

- *CRD (Center for Reviews and Dissemination),*
- *CEA Registry.*

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. W procesie selekcji analiz ekonomicznych kierowano się następującymi kryteriami: wyszukiwano analizy ekonomiczne porównujące koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia lub lata życia skorygowane o jakość) stosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w populacji wskazanej we wniosku; nie wprowadzono przy tym ograniczeń dotyczących technologii opcjonalnej (komparatora), kraju ani języka. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączało duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria

wykluczenia: niezgodność populacji wskazanej we wniosku, niezgodność ocenianej interwencji, brak oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych wraz z datami zakończenia wyszukiwań w poszczególnych bazach zamieszczono w załączniku (rozdział 5.4). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 5.4.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną analizę farmakoekonomiczną oceniającą opłacalność stosowania produktu leczniczego Spiriva® Respimat® w leczeniu pacjentów z populacji docelowej (*Willson 2014* [25]).

Celem analizy *Willson 2014* [25] była ocena opłacalności stosowania tiotropium (dostarczanego za pomocą inhalatora Respimat®) jako terapii dodanej do standardowego leczenia w porównaniu ze standardowym leczeniem bez jego udziału u dorosłych pacjentów z ciężką przewlekłą astmą w Wielkiej Brytanii.

Powyższą analizę przeprowadzono w oparciu o dane kliniczne zaczerpnięte z dwóch randomizowanych prób klinicznych *PrimoTinA 1* i *PrimoTinA 2* (dostęp do szczegółowych raportów z badań). Dla celów analizy ekonomicznej standardowe leczenie określono jako wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA. Autorzy analizy *Willson 2014* [25] nie uwzględnili w ramach SOC przewlekłego stosowania innych leków takich jak np. teofilina czy LTRA.

Podsumowanie charakterystyki odnalezionej analizy zamieszczono w załączniku (Tabela 36).

4.7. Ograniczenia analizy

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

- Oszacowanie kosztów monitorowania leczenia i leczenia zaostrzeń: nie odnaleziono polskich danych dotyczących zużycia zasobów u pacjenta z rozważanej populacji (stopień 4 lub 5 astmy). W kalkulacjach zastosowano odnalezione, najbardziej wiarygodne polskie dane odnoszące się do populacji pacjentów z astmą w podziale na stopień kontroli choroby bądź ciężkość doświadczanego zaostrzenia.
- Koszty leczenia z udziałem SOC: w analizie nie uwzględniono leków innych niż wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA z uwagi na brak danych dotyczących ich przestrzegania i zużycia w horyzoncie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Należy jednak spodziewać się, iż uwzględnienie kosztów leków dodatkowych (terapii *add-on* zgodnej ze stopniem 4 lub 5 intensywności terapii wg GINA 2014 [18]) nie wpłynęłoby na wnioski płynące z niniejszej analizy.
- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat użyteczności pacjentów z zaostrzeniami innymi niż ciężkie. W związku z powyższym przyjęto wartość użyteczności skalkulowaną przez autorów analizy ekonomicznej *Willson 2014* [25].

- Współczynnik *compliance* na poziomie 100%: w analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania leczenia w ciągu roku.

4.8. Dyskusja i wnioski

Walidacja modelu

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

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

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną analizę farmakoekonomiczną (*Willson 2014* [25]) zawierającą dane, które zostały wykorzystane w niniejszym modelu ekonomicznym. Opis odnalezionej publikacji zamieszczono w rozdziałach 4.6 oraz 5.4.2.

Wyniki analizy ekonomicznej *Willson 2014* [25] przeprowadzonej z perspektywy brytyjskiego płatnika publicznego (NHS) wykazały, iż TIO+SOC jest strategią droższą w porównaniu do SOC (koszt inkrementalny £5 238), ale przynoszącą lepsze efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (efekt inkrementalny 0,24 QALYG); ICUR=21 908 £/QALY. Efekty zdrowotne (wyrażone w QALYG) uzyskane przez autorów analizy *Willson 2014* [25] są nieco wyższe od efektów uzyskanych w niniejszej analizie, ale różnica efektu między ramionami jest zbliżona do różnicy efektów uzyskanych w niniejszej analizie. Powyższa różnica spowodowana jest zapewne zastosowanymi w modelach wartościami prawdopodobieństw. Niniejsza analiza bazowała na prawdopodobieństwach opublikowanych, a więc zaokrąglonych. Autorzy analizy *Willson 2014* [25] wykorzystali wartości skalkulowane. Ponadto można przypuszczać o wpływie uwzględnionych prawdopodobieństw zgonu z przyczyn naturalnych, które zapewne różnią się pomiędzy Wielką Brytanią a Polską. W analizie ekonomicznej *Willson 2014* [25] zastosowano dane zaczerpnięte z tablic trwania życia opublikowanych na stronie *Office for National Statistics* [50], zgodnie z którymi przeciętne trwanie życia dla osoby w wieku 53 lat (średni wiek pacjentów w uwzględnionej populacji) wynosi 27,95 lat dla mężczyzn i 31,12 lat dla kobiet, podczas gdy polskie dane wskazują wartości 23,82 lat dla mężczyzn i 29,9 lat dla kobiet [34]. Należy mieć jednak na uwadze, iż wnioski płynące z analizy *Willson 2014* [25] oraz niniejszej analizy są zbliżone.

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [1] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [36]) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. 119 577 PLN/QALY.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [38], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

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

Przyjmując powyższe progi opłacalności należy uznać, że zastosowanie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (preparat Spiriva® Respimat®) jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥ 800 μg budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku stanowi **strategię efektywną kosztowo** w porównaniu do leczenia w ramach SOC, gdy miarą efektu jest QALYG zarówno w odniesieniu do perspektywy płatnika publicznego:

- ICUR równy: 65 898 PLN/QALYG $< 3 \times PKB = 119\,577$ PLN/QALYG,

jak i perspektywy wspólnej:

- ICUR równy: 97 691 PLN/QALYG $< 3 \times PKB = 119\,577$ PLN/QALYG.

Wyniki

Terapia z udziałem tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (preparat Spiriva® Respimat®) jako dodatkowego leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych

pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥ 800 μg budezonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku **daje większy efekt kliniczny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość** w porównaniu do standardowego leczenia (SOC).

Przyjmując granice opłacalności obowiązujące w Polsce należy uznać, że zastosowanie tiotropium jako terapii dodanej (TIO+SOC) **stanowi strategię efektywną kosztowo** w porównaniu z brakiem jego zastosowania (SOC) zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i z perspektywy wspólnej.

Należy również podkreślić, iż w przypadku niewystarczającej skuteczności wGKS w dużych dawkach w skojarzeniu z LABA (oraz lekami *add-on*) w leczeniu ciężkiej astmy nie ma obecnie dostępnej żadnej innej metody terapeutycznej. Zatem istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia do codziennej praktyki klinicznej nowego leku (Spiriva® Respimat®) zapewniającego właściwą kontrolę objawów astmy oraz redukcję zaostrzeń choroby.

5. ZAŁĄCZNIKI

5.1. Koszty produktów leczniczych uwzględnionych w analizie

Tabela 25.

Aktualny stan finansowania produktów leczniczych z grupy limitowej 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach [5]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Fluticasoni propionas + Salmeterolium	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034894	109,13	114,59	128,82	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034931	109,13	114,59	128,82	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolium	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907113	155,15	162,91	177,14	128,82	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	51,52
	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832620	145,52	152,8	167,03	128,82	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	41,41
Budesonidum + Formoterolium	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909991079314, 5909990873241	125,45	131,72	145,95	128,82	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	20,33

Produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (tiotropium) stosowany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą – analiza ekonomiczna

Tabela 26.
Składowe koszty produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej 201.2 (po włączeniu preparatu Spiriva® Respimat®)

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	DD [µg]	Liczba DDD w opakowaniu	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Cena hurtowa/ DDD [PLN]	Marża detaliczna [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Wysokość dopłaty świadciodawcy [PLN]
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	5909990985111	18	30	110,96	119,84	125,83	4,19	14,79	140,62	140,62	30%	42,19	98,43
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	5909990985111	18	30	110,96	119,84	125,83	4,19	14,79	140,62	140,62	ryczałt	3,20	137,42
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	5909990985128	18	30	115,92	125,19	131,45	4,38	14,79	146,24	140,62	30%	47,81	98,43
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	5909990985128	18	30	115,92	125,19	131,45	4,38	14,79	146,24	140,62	ryczałt	8,82	137,42
Spiriva® Respimat®, 2,5 µg, 1 inhalator Respimat®	60 rozpyleń (30 dawek leczniczych)	5909990735839	5	30	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	5909991000882	44	30	107,25	115,83	121,62	4,05	14,79	136,41	136,41	30%	40,92	95,49

Tabela 27.

Aktualny stan finansowania produktów leczniczych z grupy limitowej 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu [5] uwzględnionych w analizie w ramach leczenia doraźnego

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Salbutamol	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991106928	22,24	23,35	26,94	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,11
	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	1 poj. (200 dawek)	5909990764150	8,82	9,26	12,85	12,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 daw.	5909990442010	9,94	10,44	14,03	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20

Tabela 28.

Aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających amoksylicynę, prednizon i prednizolon [5] uwzględnionych w analizie

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amoksylicyna w postaci tabletek bądź kapsułek (grupa limitowa 88.1, Penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postacie farmaceutyczne)									
Amotaks, tabl., 1 g	16 tabl. (2 blist. po 8 szt.)	5909990691319	11,79	12,38	16,07	14,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,95
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	16 kaps. (2 blist. po 8 szt.)	5909990691517	7,70	8,09	10,23	7,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,27

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	20 kaps.	5909991089108	6,08	6,38	8,93	8,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Amotaks, tabl., 1 g	20 tabl.	5909991089153	12,95	13,60	17,83	17,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Amotaks DIS, tabl., 500 mg	16 tabl.	5909991043520	5,78	6,07	8,21	7,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,25
Amotaks DIS, tabl., 750 mg	16 tabl. (2 blist. po 8 szt.)	5909991043629	8,55	8,98	11,93	10,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,39
Amotaks DIS, tabl., 1 g	16 tabl. (2 blist. po 8 szt.)	5909991043728	10,52	11,05	14,74	14,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,62
Amotaks Dis, tabl., 500 mg	20 tabl.	5909991089122	6,08	6,38	8,93	8,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Amotaks Dis, tabl., 750 mg	20 tabl.	5909991089139	9,40	9,87	13,42	13,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Amotaks Dis, tabl., 1 g	20 tabl.	5909991089146	12,95	13,60	17,83	17,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Duomox, tabl., 250 mg	20 tabl. (4 blist. po 5 szt.)	5909990063215	5,73	6,02	7,39	4,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,11
Duomox, tabl., 500 mg	20 tabl. (4 blist. po 5 szt.)	5909990063314	8,91	9,36	11,91	8,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,16
Duomox, tabl., 1000 mg	20 tabl.	5909990063413	13,02	13,67	17,90	17,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Duomox, tabl., 375 mg	20 tabl. (4 blist. po 5 szt.)	5909990328314	7,19	7,55	9,59	6,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,08
Duomox, tabl., 750 mg	20 tabl. (4 blist. po 5 szt.)	5909990328413	10,16	10,67	14,22	13,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,99
Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	16 kaps.	5909990066018	2,92	3,07	4,16	3,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,78

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobory
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	16 kaps.	5909990066117	5,79	6,08	8,22	7,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,26
Ospamox, tabl. powł., 0,5 g	16 tabl.	5909990293124	5,40	5,67	7,81	7,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,85
Ospamox, tabl. powł., 0,75 g	16 tabl.	5909990293223	7,99	8,39	11,35	10,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,81
Ospamox, tabl. powł., 1 g	16 tabl.	5909990293322	9,72	10,21	13,90	13,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg	20 tabl.	5909990778041	12,96	13,61	17,84	17,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Ospamox 500 mg, tabl. powł., 500 mg	20 tabl.	5909990788453	6,48	6,80	9,35	8,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,60
Ospamox 750 mg, tabl. powł., 750 mg	20 tabl.	5909990788477	9,72	10,21	13,76	13,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,53
Prednizolon (grupa limitowa 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison)									
Encortolon, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990170715	9,72	10,21	13,75	13,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
Prednizon (grupa limitowa 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison)									
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	7,56	7,94	8,32	1,18	7,56	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016	9,72	10,21	12,10	5,92	9,72	ryczałt	9,38
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023	22,46	23,58	29,62	29,62	22,46	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	16,20	17,01	20,34	11,85	16,20	ryczałt	11,69
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	21,60	22,68	27,95	23,70	21,60	ryczałt	8,52

Tabela 29.
Oszacowanie kosztów jednostkowych uwzględnionych w analizie leków

Nazwa, postać i dawka leku	Ilość wydanego leku [liczba opakowań]		Jednostka	Ilość jednostek w opakowaniu	Odsetek pacjentów leczonych danym lekiem z powodu astmy [IMS Medical Index]	Ilość wydanego leku w astmie [liczba opakowań]	Sprzedaż [liczba DDD]	Koszt za jednostkę - perspektywa wspólna	Koszt za jednostkę - perspektywa NFZ	Średni ważony koszt za jednostkę - perspektywa NFZ	Średni ważony koszt za jednostkę - perspektywa wspólna	Udziały opakowań
	do sierpnia 2014 roku [41-48]	2014 [prognozy]										
WGKS+LABA												
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	228 815	343 223		30	78%	268 104		4,87	4,19			36%
Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	175 887	263 831		30	59%	156 328	22 592 220	4,29	4,19			21%
Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	215 635	323 453	DDD	30	69%	222 165		4,29	4,19	4,19	4,68	30%
Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	9 645	14 468		30	70%	10 174		5,90	4,19			1%
Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	91 293	136 940		30	70%	96 303		5,57	4,19			13%
SABA												
Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	7 603	11 405		200	88%	10 074	14 959 323	0,13	0,05			2%
Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	27 997	41 996	dawka inhalacyjna	200	69%	28 974		0,06	0,05	0,05	0,07	5%
Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	607 791	911 687		200	61%	559 325		0,07	0,05			93%
dGKS												
Encorton, tabl., 5 mg	20 493	30 740		100	0%	0		0,14	0,11			0%
Encorton, tabl., 1 mg	26 039	39 058		20	4%	1 739		0,42	0,00			0%
Encorton, tabl., 5 mg	273 790	410 685	mg	100	4%	18 289	1 081 336	0,12	0,03		0,04	17%
Encorton, tabl., 5 mg	61 340	92 010		500	4%	4 097		0,06	0,05			19%
Encorton, tabl., 10 mg	253 440	380 160		200	4%	16 929		0,10	0,04			31%
Encorton, tabl., 20 mg	131 555	197 333		400	4%	8 788		0,07	0,05			33%
amoksycylina												

Nazwa, postać i dawka leku	Ilość wydanego leku [liczba opakowań]		Jednostka	Ilość jednostek w opakowaniu	Odsetek pacjentów leczonych danym lekiem z powodu astmy [IMS Medical Index]	Ilość wydanego leku w astmie [liczba opakowań]	Sprzedaż [liczba DDD]	Koszt za jednostkę - perspektywa wspólna	Koszt za jednostkę - perspektywa NFZ	Średni ważony koszt za jednostkę - perspektywa NFZ	Średni ważony koszt za jednostkę - perspektywa wspólna	Udziały opakowań
	do sierpnia 2014 roku [41-48]	2014 [prognozy]										
Amotaks, tabl., 1 g	269 356	404 034		16	brak danych	brak danych		1,00	0,70			12%
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	33 663	50 494		8	brak danych	brak danych		1,28	0,50			1%
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	0	0		10	brak danych	brak danych		0,89	0,57			0%
Amotaks, tabl., 1 g	0	0		20	brak danych	brak danych		0,89	0,73			0%
Amotaks DIS, tabl., 500 mg	26 559	39 838		8	brak danych	brak danych		1,03	0,50			1%
Amotaks DIS, tabl., 750 mg	43 715	65 572		12	brak danych	brak danych		0,99	0,63			1%
Amotaks DIS, tabl., 1 g	193 801	290 702		16	brak danych	brak danych		0,92	0,70			9%
Amotaks Dis, tabl., 500 mg	0	0		10	brak danych	brak danych		0,89	0,57			0%
Amotaks Dis, tabl., 750 mg	0	0		15	brak danych	brak danych		0,89	0,68			0%
Amotaks Dis, tabl., 1 g	0	0		20	brak danych	brak danych		0,89	0,73			0%
Duomox, tabl., 250 mg	13 802	20 703	g	5	brak danych	brak danych	53 320 849	1,48	0,26	0,71	0,93	0%
Duomox, tabl., 500 mg	89 813	134 720		10	brak danych	brak danych		1,19	0,58			3%
Duomox, tabl., 1000 mg	996 815	1 495 222		20	brak danych	brak danych		0,90	0,74			56%
Duomox, tabl., 375 mg	15 912	23 868		7,5	brak danych	brak danych		1,28	0,47			0%
Duomox, tabl., 750 mg	116 503	174 754		15	brak danych	brak danych		0,95	0,68			5%
Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	690	1 035		4	brak danych	brak danych		1,04	0,10			0%
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	20 376	30 564		8	brak danych	brak danych		1,03	0,50			0%
Ospamox, tabl. powł., 0,5 g	8 251	12 376		8	brak danych	brak danych		0,98	0,50			0%
Ospamox, tabl. powł., 0,75 g	14 845	22 268		12	brak danych	brak danych		0,95	0,63			1%
Ospamox, tabl. powł., 1 g	132 941	199 412		16	brak danych	brak danych		0,87	0,67			6%
Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg	90 762	136 143		20	brak danych	brak danych		0,89	0,73			5%

Produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (tiotropium) stosowany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą – analiza ekonomiczna

Nazwa, postać i dawka leku	Ilość wydanego leku [liczba opakowań]		Jednostka	Ilość jednostek w opakowaniu	Odsetek pacjentów leczonych danym lekiem z powodu astmy [IMS Medical Index]	Ilość wydanego leku w astmie [liczba opakowań]	Sprzedaż [liczba DDD]	Koszt za jednostkę - perspektywa wspólna	Koszt za NFZ - perspektywa NFZ		Średni ważony koszt za jednostkę - perspektywa NFZ	Średni ważony koszt za jednostkę - perspektywa wspólna	Udziały opakowań
	do sierpnia 2014 roku [41-48]	2014 [prognozy]							Koszt za jednostkę - perspektywa NFZ	Koszt za jednostkę - perspektywa wspólna			
Ospamox 500 mg, tabl. powł., 500 mg	433	649		10	brak danych	brak danych		0,94	0,58				0%
Ospamox 750 mg, tabl. powł., 750 mg	235	352		15	brak danych	brak danych		0,92	0,68				0%

5.2. Zestawienie kosztów związanych ze stanami modelu

Tabela 30. Zestawienie kosztów uwzględnionych w modelu

Stan zdrowia	Składowa kosztów	Koszt/pacjent/cykl [PLN]			
		TIO+SOC		SOC	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Asthma kontrolowana	Koszt tiotropium	■	■	0,00	0,00
	Koszt SOC (wGKS+LABA)	29,33	32,76	29,33	32,76
	Koszty monitorowania leczenia	1,77	1,77	1,77	1,77
	Koszt leczenia doraźnego	0,40	0,55	0,39	0,54
Asthma częściowo kontrolowana	Koszty monitorowania leczenia	1,73	1,73	1,73	1,73
	Koszt leczenia doraźnego	0,54	0,75	0,59	0,82
Asthma niekontrolowana	Koszty monitorowania leczenia	1,75	1,75	1,75	1,75
	Koszt leczenia doraźnego	0,99	1,38	1,15	1,61
Zaostrzenia inne niż ciężkie	Koszty dGKS	0,88	1,99	0,88	1,99
	Koszty amoksyliny	3,58	4,68	3,58	4,68
	Koszt leczenia doraźnego	0,57	0,79	1,02	1,43

	1,33	1,86	1,44	2,02
Koszt leczenia doraźnego				
Koszt/pacjent/zaostczenie [PLN]				
Ciężkie zaostrzenia nie wymagające hospitalizacji	2,88	6,48	2,88	6,48
Koszty amoksyliny	1,15	1,51	1,15	1,51
Koszty dodatkowych wizyt u specjalisty	33,29	33,29	33,29	33,29
Ciężkie zaostrzenia wymagające hospitalizacji	1 274,00	1 274,00	1 274,00	1 274,00

5.3. Ceny punktów uwzględnionych świadczeń

Tabela 31.
Ceny punktów uwzględnionych świadczeń [14]

Rodzaj świadczenia	Średnia cena punktu [PLN]	Minimalna cena punktu [PLN]	Maksymalna cena punktu [PLN]
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna: Produkt 02.1270.001.02 ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE GRUŹLICY I CHOROŢ PŁUC	9,51	7,90	11,00

5.4. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania preparatu Spiriva® Respimat® wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 32.
Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed [wyszukiwanie zakończone 21.10.2014]

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	economic*	514 771
2.	economics	613 465
3.	economic	697 432
4.	cost	601 099
5.	costs	261 828
6.	costing	2 830
7.	cost*	405 629
8.	cost-effectiveness	88 222
9.	cost-utility	2 634
10.	cost-benefit	78 711
11.	pharmacoeconomic	15 352
12.	pharmacoeconomic*	6 291
13.	financ*	120 950
14.	CEA	24 854
15.	CUA	1 469
16.	CBA	25 110
17.	willingness-to-pay	2 531
18.	model	1 359 993
19.	model*	1 482 403
20.	decision tree	12 263
21.	probabilistic	13 673
22.	deterministic	8 973
23.	Markov	17 740
24.	simulation	235 248
25.	microsimulation	455
26.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	2 595 608
27.	tiotropium bromide	1 071
28.	"tiotropium" [Supplementary Concept]	694
29.	Spiriva	1 073
30.	7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide	0
31.	BA 679 BR	1 071
32.	BA-679 BR	1 071
33.	7beta [hydroxybis (2 thienyl) acetoxy] 9	0
34.	spiriva handihaler	60
34.	spiriva respimat	50

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
36.	tiotropium	1 071
37.	tiotropium bromide monohydrate	9
38.	tiova rotacaps	20
39.	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	1 092
40.	respimat	105
41.	soft mist inhaler	63
42.	#40 OR #41	113
43.	#29 AND #42	52
44.	#39 OR #43	1 092
45.	asthma	146 347
46.	"Asthma"[Mesh]	105 662
47.	Asthmas	146 353
48.	Bronchial Asthma	146 347
49.	Asthma, Bronchial	146 347
50.	asthma bronchiale	277
51.	asthma pulmonale	95
52.	bronchial asthma state	4 926
53.	bronchial asthma, occupational	7 362
54.	bronchial asthma, status	8 161
55.	bronchus asthma	7 209
56.	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55	146 353
57.	#44 AND #56 AND #26	28

Tabela 33.
Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane [wyszukiwanie zakończone 22.10.2014]

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	"tiotropium bromide"	166
2.	Spiriva	42
3.	7-((hydroxybis (2-thienyl) acetyl) oxy) -9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo (3.3.1.0 (2,4)) nonane bromide	0
4.	BA 679 BR	3
5.	BA-679 BR	3
6.	7beta hydroxybis (2 thienyl) acetoxy 9	0
7.	spiriva handihaler	16
8.	spiriva respimat	5
9.	tiotropium	728
10.	tiotropium bromide monohydrate	2
11.	tiova rotacaps	0
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	733
13.	respimat	90
14.	soft mist inhaler	54
15.	#13 OR #14	104

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
16.	#12 OR #15	733
17.	asthma	23 038
18.	Asthmas	23 038
19.	Bronchial Asthma	4 870
20.	Asthma, Bronchial	4 870
21.	asthma bronchiale	209
22.	asthma pulmonale	15
23.	bronchial asthma state	440
24.	bronchial asthma, occupational	96
25.	bronchial asthma, status	340
26.	bronchus asthma	769
27.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	23 038
28.	#16 AND #27	110
29.	#28 and Economic Evaluations	1

Tabela 34.
Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie CRD [wyszukiwanie zakończone 22.10.2014]

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	tiotropium bromide	13
2.	Spiriva	2
3.	BA 679 BR	0
4.	BA-679 BR	0
5.	spiriva respimat	0
6.	tiotropium	79
7.	tiotropium bromide monohydrate	0
8.	tiova rotacaps	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	79
10.	respimat	5
11.	soft mist inhaler	3
12.	#10 OR #11	6
13.	#2 AND #12	0
14.	#9 OR #13	79
15.	asthma	1 150
16.	Asthmas	0
17.	Bronchial Asthma	25
18.	Asthma, Bronchial	0
19.	asthma bronchiale	6
20.	asthma pulmonale	0
21.	bronchial asthma state	0
22.	bronchial asthma, occupational	0
23.	bronchial asthma, status	0
24.	bronchus asthma	0
25.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1 150

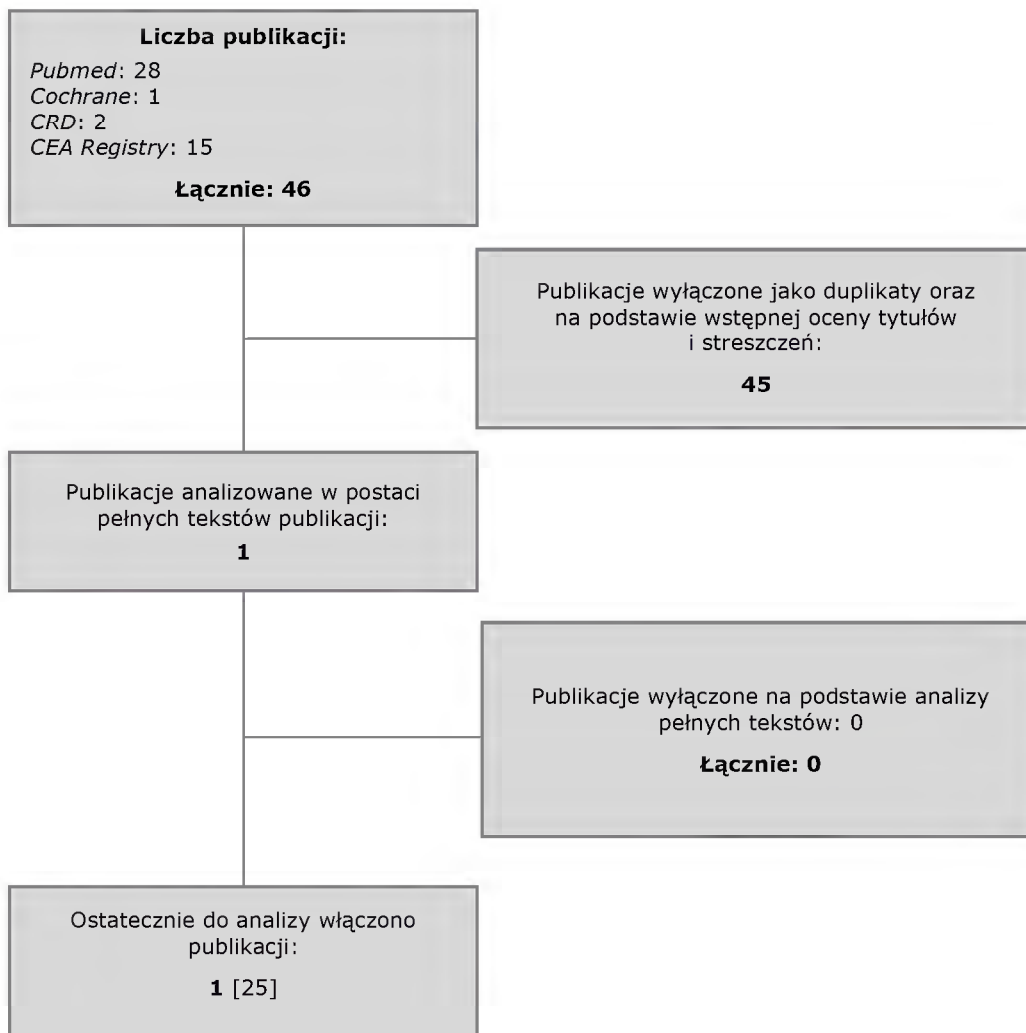
Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
26.	#14 AND #25	9
27.	#26 IN NHSEED	2

Tabela 35.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry [wyszukiwanie zakończone 22.10.2014]

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	Spiriva Respimat	0
2.	spiriva	0
3.	tiotropium bromide	1
4.	tiotropium	14
5.	tiova rotacaps	0

5.4.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Rysunek 2.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): analizy ekonomiczne



5.4.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 36.
Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja	Willson 2014 [25]
Interwencje	Terapia standardowa (ICS w wysokich dawkach+LABA) vs leczenie standardowe (ICS w wysokich dawkach+LABA) z udziałem dodatkowego leku – tiotropium
Populacja	Dorośli pacjenci z astmą niekontrolowaną pomimo leczenia wziewnymi kortykosteroidami w dużych dawkach w skojarzeniu z długo działającymi β_2 -agonistami (dorośli pacjenci z ciężką astmą)
Technika analityczna	Analiza koszty-użyteczność (CUA) - model Markowa, probabilistyczna analiza wrażliwości, dodatkowe scenariusze
horyzont	dożywotni horyzont czasowy
dyskontowanie	3,5% dla kosztów i efektów
Kraj waluta perspektywa	UK funt brytyjski (£), koszty oszacowane według cen z 2012 roku perspektywa płatnika publicznego (UK National Health Service (NHS))
Składowe kosztów	Koszty leków (tiotropium, ICS/LABA), koszty monitorowania leczenia (wizyty lekarskie, badania), koszty leczenia doraźnego, koszty związane z zaostrzeniami choroby (hospitalizacja, dodatkowe leki)
Punkty końcowe (kliniczne)	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY gained , <i>quality adjusted life years gained</i>)
Wyniki i wnioski	Tiotropium dodany do leczenia standardowego jest strategią droższą (koszt inkrementalny £5,238), ale równocześnie przynoszącą lepsze efekty zdrowotne (efekt inkrementalny 0,24 QALY) w porównaniu do leczenia standardowego. ICUR=21,906 [£/QALY] Analiza wrażliwości wykazała, że wyniki modelowania zależą w głównej mierze od kosztów regularnego leczenia niekontrolowanej astmy oraz kosztów terapii z udziałem tiotropium.

5.5. Strategie wyszukiwania użyteczności

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

Tabela 37.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed [wyszukiwanie zakończone 23.10.2014]

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	"Asthma"[Mesh]	105 686
2.	asthma	146 384
3.	Asthmas	146 390
4.	Bronchial Asthma	146 384
5.	Asthma, Bronchial	146 384
6.	asthma bronchiale	277
7.	asthma pulmonale	95
8.	bronchial asthma state	4 927
9.	bronchial asthma, occupational	7 362
10.	bronchial asthma, status	8 165
11.	bronchus asthma	7 210
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	146 390
13.	utility[TIAB] OR utilities[TIAB] OR "quality of life"[TIAB] OR "life quality"[TIAB] OR "life qualities"[TIAB] OR QoL[TIAB] OR hrql[TIAB] OR Euroqol[TIAB] OR QALY[TIAB] OR "cost-utility"[TIAB] OR "quality adjusted"[TIAB] OR "standard gamble"[TIAB] OR SG[TIAB] OR "time trade-off"[TIAB] OR TTO[TIAB] OR HUI[TIAB] OR QWB[TIAB] OR EQ5D[TIAB] OR "EQ-5D"[TIAB] OR "feeling thermometer"[TIAB] OR "SF-36"[TIAB] OR "SF-12"[TIAB] OR "36-item short-form"[TIAB] OR "disability adjusted"[TIAB] OR disutility[TIAB] OR disutilities[TIAB] OR DALY[TIAB]	295 084
14.	#12 AND #13	4 776

Tabela 38.
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane [wyszukiwanie zakończone 23.10.2014]

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9 355
2.	Asthma	23 038
3.	Bronchial Asthma	4 870
4.	Asthma, Bronchial	4 870
5.	asthma bronchiale	209
6.	asthmas	23 038
7.	asthma pulmonale	15
8.	bronchial asthma state	440
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	23 043
10.	utility	10 668
11.	utilities	10 668
12.	quality of life	44 296
13.	life quality	44 297

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
14.	life qualities	44 297
15.	Qol	4 794
16.	hrql	521
17.	Euroqol	1 148
18.	QALY	3 398
19.	cost-utility	4 023
20.	quality adjusted	12 363
21.	standard gamble	550
22.	SG	5 265
23.	time trade-off	671
24.	TTO	74
25.	HUI	1 084
26.	QWB	61
27.	EQ5D	117
28.	EQ-5D	1 492
29.	feeling thermometer	61
30.	SF-36	4 002
31.	SF-12	607
32.	36-item short-form	8
33.	disability adjusted	2 193
34.	disutility	195
35.	disutilities	195
36.	DALY	787
37.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	60 149
38.	#9 AND #37	2 631

Tabela 39.
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CRD [wyszukiwanie zakończone 23.10.2014]

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	MeSH DESCRIPTOR Asthma EXPLODE ALL TREES	641
2.	asthma	1 150
3.	asthmas	0
4.	utility	5 169
5.	utilities	1 087
6.	quality of life	7 843
7.	life quality	391
8.	life qualities	0
9.	Qol	341
10.	hrql	48
11.	Euroqol	251
12.	QALY	2 885
13.	cost-utility	3 455
14.	quality adjusted	4 927

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
15.	standard gamble	203
16.	SG	238
17.	time trade-off	368
18.	TTO	17
19.	HUI	135
20.	QWB	18
21.	EQ5D	14
22.	EQ-5D	643
23.	feeling thermometer	1
24.	SF-36	343
25.	SF-12	51
26.	36-item short-form	38
27.	disability adjusted	175
28.	disutility	156
29.	disutilities	40
30.	DALY	190
31.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	12 514
32.	#1 OR #2 OR #3	1 150
33.	#31 AND #32	303

Tabela 40.
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry [wyszukiwanie zakończone 23.10.2014]

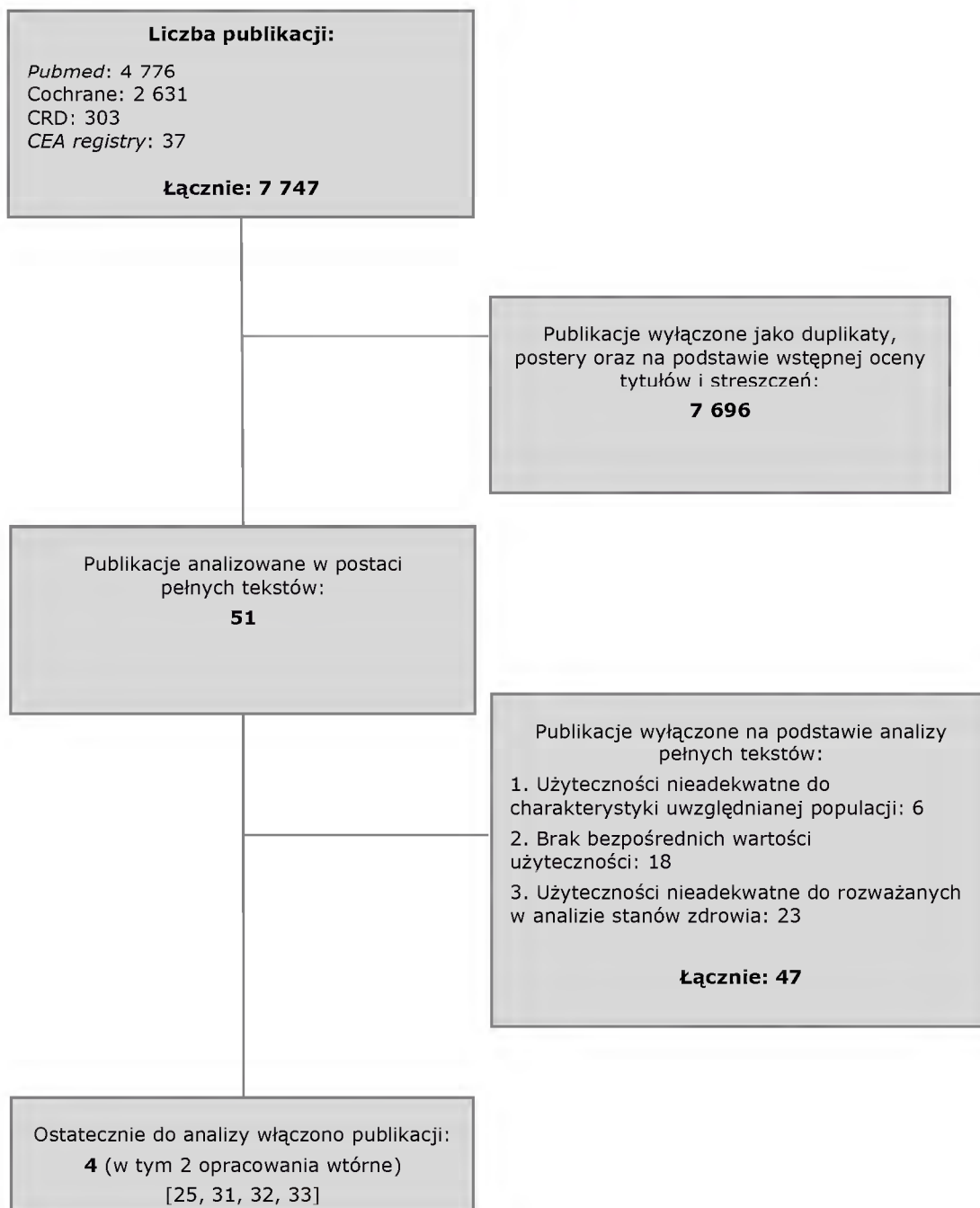
Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
1.	asthma	37	129

5.5.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności (QUOROM).

Wykres 3

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



5.6. Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych

Tabela 41.
Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2013 r. [34]

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
53	0,00976	0,00374	77	0,06008	0,03317
54	0,01070	0,00415	78	0,06542	0,03760
55	0,01170	0,00458	79	0,07124	0,04266
56	0,01277	0,00505	80	0,07755	0,04833
57	0,01390	0,00556	81	0,08436	0,05462
58	0,01509	0,00610	82	0,09166	0,06154
59	0,01635	0,00668	83	0,09949	0,06908
60	0,01768	0,00729	84	0,10785	0,07725
61	0,01906	0,00794	85	0,11678	0,08607
62	0,02050	0,00863	86	0,12633	0,09560
63	0,02200	0,00935	87	0,13650	0,10585
64	0,02355	0,01011	88	0,14737	0,11690
65	0,02517	0,01091	89	0,15899	0,12883
66	0,02686	0,01176	90	0,17131	0,14157
67	0,02865	0,01267	91	0,18456	0,15545
68	0,03056	0,01365	92	0,19857	0,17024
69	0,03262	0,01473	93	0,21336	0,18597
70	0,03489	0,01595	94	0,22890	0,20262
71	0,03741	0,01735	95	0,24522	0,22019
72	0,04022	0,01899	96	0,26228	0,23868
73	0,04337	0,02094	97	0,28008	0,25805
74	0,04689	0,02327	98	0,29860	0,27829
75	0,05084	0,02604	99	0,31781	0,29936
76	0,05523	0,02933	100	0,33768	0,32120

6. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – średnia wieku i rozkład płci.....	20
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkład stopnia kontroli astmy ciężkiej na podstawie kwestionariusza ACQ-6*	20
Tabela 3. Tygodniowe prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w porównywanych grupach w początkowym okresie leczenia (8 tygodni)	21
Tabela 4. Tygodniowe prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w porównywanych grupach w kolejnych okresach leczenia.....	22
Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Spiriva® Respimat®	27
Tabela 6. Wyznaczenie ceny detalicznej brutto, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiriva® Respimat®	27
Tabela 7. Koszt jednostkowy tiotropium (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®).....	28
Tabela 8. Koszty leków złożonych wGKS+LABA w dużych dawkach.....	29
Tabela 9. Częstość wizyt kontrolnych u specjalisty z podziałem na stopnie kontroli astmy zgodnie z publikacją <i>Brożek 2012</i> [20].....	29
Tabela 10. Średnia liczba wizyt kontrolnych u specjalisty z podziałem na stopnie kontroli astmy	30
Tabela 11. Koszt wizyty w poradni pulmonologicznej.....	30
Tabela 12. Koszty monitorowania leczenia astmy przypadające na pacjenta.....	30
Tabela 13. Koszty leków z grupy SABA	31
Tabela 14. Zużycie leków stosowanych doraźnie/ cykl modelu	31
Tabela 15. Koszty leków stosowanych doraźnie przypadające na pacjenta na cykl (7 dni).....	31
Tabela 16. Oszacowanie kosztów hospitalizacji związanej z ciężkim zaostrzeniem astmy	32
Tabela 17. Koszty leczenia zaostrzeń w poradni pulmonologicznej	33
Tabela 18. Koszty leków z grupy doustnych glikokortykosteroidów	33
Tabela 19. Dawkowanie oraz koszty jednostkowe amoksycyliny.....	34
Tabela 20. Wyjściowe wartości użyteczności.....	36
Tabela 21. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.....	37
Tabela 22. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej	40
Tabela 23. Wyniki analizy koszty-użyteczność i analizy progowej.....	41
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości.....	44
Tabela 25. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych z grupy limitowej 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach [5]	53
Tabela 26. Składowe kosztów produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej 201.2 (po włączeniu preparatu Spiriva® Respimat®).....	54
Tabela 27. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych z grupy limitowej 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu [5] uwzględnionych w analizie w ramach leczenia doraźnego	55

Tabela 28. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających amoksylicynę, prednizon i prednizolon [5] uwzględnionych w analizie	55
Tabela 29. Oszacowanie kosztów jednostkowych uwzględnionych w analizie leków	58
Tabela 30. Zestawienie kosztów uwzględnionych w modelu.....	60
Tabela 31. Ceny punktów uwzględnionych świadczeń [14]	62
Tabela 32. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed [wyszukiwanie zakończone 21.10.2014].....	63
Tabela 33. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane [wyszukiwanie zakończone 22.10.2014]	64
Tabela 34. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie CRD [wyszukiwanie zakończone 22.10.2014] ..	65
Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry [wyszukiwanie zakończone 22.10.2014].....	66
Tabela 36. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	68
Tabela 37. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed [wyszukiwanie zakończone 23.10.2014].....	69
Tabela 38. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane [wyszukiwanie zakończone 23.10.2014]	69
Tabela 39. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CRD [wyszukiwanie zakończone 23.10.2014]	70
Tabela 40. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry [wyszukiwanie zakończone 23.10.2014]	71
Tabela 41. Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2013 r. [34]	73

7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Wyniki analizy wrażliwości w postaci zmiany kosztu inkrementalnego w stosunku do wyników analizy podstawowej – perspektywa NFZ	47
Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości w postaci zmiany kosztu inkrementalnego w stosunku do wyników analizy podstawowej – perspektywa wspólna	48
Wykres 3 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	72

8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa	17
Rysunek 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): analizy ekonomiczne...	67

9. PIŚMIENNICTWO

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 (opracowano na podstawie Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z 2012 r. poz. 95, 742, z 2013 r. poz. 766.) Dostęp on-line [<http://isip.sejm.gov.pl/Download;jsessionid=52AAF1A1052BCBCD835D0A871664A6AA?id=WDU20111220696&type=3>]
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, Dz.U.12.388.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. (Załącznik do Zarządzenia Prezesa AOTM nr. 1/2010) [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf]
4. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva® Respimat®. Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71)
6. Baza: *Cost-Effectiveness Analysis Registry*: <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
7. [Redacted]
8. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz.U. 2011 nr 177 poz. 1054.
9. Zarządzenie nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
10. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
11. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
12. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. Dz.U. 2013 poz. 1074.
13. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. <http://www.monitorpolski.gov.pl/mp/2014/1043/M2014000104301.pdf>, data dostępu 2014-11-06
14. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014; <http://www.nfz.gov.pl/> (stan na marzec 2014 r).
15. Gajewski P, Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; [dostęp do wersji drukowanej].
16. Baza leków Medycyny Praktycznej (amoksycylina). http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=88; dostęp 10.12.2014.
17. Chazan R. Rozpoznanie i postępowanie w astmie w 2012 roku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 5: 375–382.

18. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. 2014 Global Initiative for Asthma (GINA) http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf (stan na: lipiec 2014).
19. WHO ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/; WHO List of DDDs combined products http://www.whocc.no/ddd/list_of_ddd_combined_products/
20. Brożek G, Nowak M. Profil dorosłych chorujących na astmę w Polsce — wyniki badania PulmoScreen. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 5: 402–411.
21. Kokot M. Badanie oceniające koszty zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce. *Alergia Astma Immunologia*, 2004, 9 (2), 106-112.
22. Małolepszy J. Zaostrzenia astmy u dorosłych. *Alergia Astma Immunologia* 2006, 11 (2), 67-75.
23. Wiatr E. Duszność i kaszel w wybranych chorobach płuc. *Diagnostyka, leczenie, rehabilitacja*. Warszawa 2009.
24. Doboszyńska A. Astma i antybiotyki. *Alergia* 2/9 2001. http://www.alergia.org.pl/lek.arch1/archiwum/01_02/astma.html (dostęp 04.09.2014)
25. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014 Aug;12(4):447-59.
26. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. 2014 Global Initiative for Asthma (GINA 2014) http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf (stan na: lipiec 2014).
27. Kerstjens H.A.M, Engel M.M.M. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *New England Journal of Medicine* 2012, 367;13.
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
30. Kupryś-Lipińska I. Zmiany najnowszych Wytycznych Leczenia i Prewencji Astmy — GINA 2014. Na co powinniśmy zwrócić uwagę? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 393–401.
31. van Nooten, Floortje, Braunstahl, Gert-Jan, Brown, Ruth E, Groot, Martijn, Stern, Sean, Thompson, Chris, Cost-effectiveness of omalizumab for uncontrolled allergic asthma in the Netherlands. *J Med Econ*. 2013;16(3):342-8.
32. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Prim.Care Respir.J.* 2007; 16:22-27.
33. Norman G. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation, HTA 2013.
34. GUS. Tablice trwania życia w 2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html> (stan na: listopad 2014).
35. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. *Dz.U.* 2014 poz. 1220.
36. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html#>
37. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. *Dz.U.* 2004 nr 210 poz. 2135. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20042102135>.
38. World Health Organization WHO. *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE)* - (ostatni dostęp 25.07.2014 r.): http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html

39. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
40. Gajewski P. Leczenie astmy według wytycznych GINA 2014. Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/show.html?id=106387>; dostęp: 21.10.2014.
41. Narody Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do sierpnia 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6405>, data dostępu 2014-12-01.
42. Narody Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lipca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>, data dostępu 2014-11-17.
43. Narody Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do czerwca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6307>, data dostępu 2014-11-17.
44. Narody Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6272>, data dostępu 2014-11-17.
45. Narody Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do kwietnia 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>, data dostępu 2014-08-07.
46. Narody Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do marca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>, data dostępu 2014-08-07.
47. Narody Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6146>, data dostępu 2014-08-07.
48. Narody Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6092>, data dostępu 2014-08-07.
49. Baza Leków MP, http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=681, dostęp: 11.12.2014.
50. Office of National Statistics. United Kingdom, interim life tables 2008 – 2010. ONS; 2012. <http://www.ons.gov.uk/ons/publications/re-reference-tables.html?edition=tcm%3A77-223324>, dostęp: 15.12.2014.
51. Charakterystyka produktu leczniczego Duomox®.