



Instytut Arcana Sp. z o.o.
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38
<http://www.inar.pl/>



**Produkt leczniczy Striverdi® Respimat® (olodaterol)
stosowany jako lek rozszerzający oskrzela
w leczeniu podtrzymującym pacjentów
z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP).
Analiza ekonomiczna.**





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

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	9
4.	WSTĘP.....	11
4.1.	Cel analizy	11
4.2.	Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Striverdi® Respimat®.....	11
5.	PROBLEM DECYZYJNY.....	13
5.1.	Populacja – populacja chorych na POChP	13
5.2.	Interwencja.....	13
5.3.	Technologia opcjonalna (komparator).....	13
5.4.	Wyniki końcowe	14
6.	METODYKA I ZAŁOŻENIA MODELOWANIA PRZEBIEGU ŻYCIA CHORYCH NA POChP	15
6.1.	Technika analityczna	15
6.2.	Metodyka przeprowadzenia analizy progowej	15
6.3.	Modelowanie przebiegu życia chorego na POChP	16
6.4.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	21
6.5.	Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	22
6.6.	Wartość należna FEV ₁	23
6.7.	Prawdopodobieństwo zgonu (śmiertelność).....	25
6.8.	Horyzont czasowy	26
6.9.	Perspektywa.....	26
6.10.	Koszty.....	26
6.10.1.	Koszty formoterolu (FOR).....	27
6.10.2.	Koszty - produkt leczniczy Striverdi® Respimat®.....	28
6.10.3.	Proponowany instrument dzielenia ryzyka we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Striverdi® Respimat®	30
6.11.	Dyskontowanie	30
6.12.	Współczynnik <i>compliance</i> (przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania)	30
6.13.	Użyteczności stanów zdrowia w modelu	32
6.14.	Walidacja modelu	32
6.15.	Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	33
7.	WYNIKI GŁÓWNEJ ANALIZY EKONOMICZNEJ: OLODATEROL VS FORMOTEROL.....	37
7.1.	Zestawienie wyników zdrowotnych – olodaterol vs formoterol	37

7.2. Wyniki analizy podstawowej: olodaterol vs formoterol	38
7.3. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: olodaterol vs formoterol	39
8. DYSKUSJA	46
9. ANEKS	48
9.1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych	48
9.2. Diagram procesu wyszukiwania publikacji: analizy ekonomiczne....	51
9.3. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	52
9.4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności u chorych na POChP.....	54
9.5. Diagram procesu wyszukiwania publikacji: użyteczności u chorych na POChP	59
9.6. Charakterystyka publikacji opisujących użyteczności.....	60
9.7. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego).....	63
9.8. Ustawowa wysokość proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.....	64
9.9. Dane dotyczące skuteczności przyjęte w modelu: wariant minimalny.....	65
9.10. Dane dotyczące skuteczności przyjęte w modelu: wariant maksymalny.....	66
9.11. Zestawienie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	67
10. SPIS TABEL	68
11. SPIS WYKRESÓW	70
12. PIŚMIENNICTWO	71

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

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

Data zakończenia analizy: lipiec 2015 r.

Dane kontaktowe do autorów:

Instytut Arcana Sp. z o.o.
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38
<http://www.inar.pl/>

2. INDEKS SKRÓTÓW

AHQR	<i>The Agency for Healthcare Research and Quality</i>	ln	logarytm naturalny
AK	analiza kliniczna	LY	lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	mcg	mikrogram
APD	analiza problemu decyzyjnego	ml	mililitr
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych	N, n	liczebność
CADATH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	NCCHTA	<i>National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>	NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)	NHS	<i>National Health Service</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> (przewlekła obturacyjna choroba płuc)	NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
CZN	cena zbytu netto	mMRC	zmodyfikowana skala duszności według <i>British Medical Research Council</i>
DDD	definiowana dzienna dawka, (ang. <i>defined daily dose</i>)	OLOres	olodaterol
Dz. U.	Dziennik Ustaw	PKB	Produkt Krajowy Brutto
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (nazwa badania epidemiologicznego)	pkt	punkt
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	PLN	Polski Nowy Złoty
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia	POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
exp	matematyczna funkcja wykładnicza	QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
FDA	<i>The Food and Drug Administration</i>	r.	rok
FEV1	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)	RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
trough FEV1	Wartość FEV ₁ mierzona przy najniższym stężeniu leku	RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
FOR	formoterol	SABA	Krótkodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Short-acting β_2 Agonist</i>)
GKS	glikokortykosteroidy	SAMA	Krótkodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Short-acting Muscarinic Antagonist</i>)
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>	SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny	SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznej (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)	SE	błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
INAHTA	<i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>	SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)	str.	strona
L	litr	TIOres	Tiotropium w postaci roztworu do inhalacji

LABA	długodziałający agonista receptora β 2-adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β2 Agonist</i>)	tys.	tysiąc, tysięcy
LAMA	długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)	URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
LDD	limitowa dzienna dawka (dzienna dawka wykorzystana w wyznaczaniu kosztów w grupach limitowych)	WMD	średnia ważona różnica

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Striverdi® Respimat® stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Analizę przeprowadzono na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o. o.*

Metodyka

Finansowanie produktu leczniczego Striverdi® Respimat® ze środków publicznych wnioskowane jest przy następujących warunkach:

- zawartość opakowania jednostkowego: 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, zawierający 4 ml roztworu do inhalacji, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych 2,5 mcg olodaterolu); kod EAN: 5909991099640;
- akt prawny: *Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*;
- wykaz: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*;
- wnioskowane wskazanie w pełni pokrywające się ze wskazaniem z charakterystyki produktu leczniczego Striverdi® Respimat®: „lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”;
- cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe: ██████████;
- grupa limitowa: włączenie do obecnej grupy limitowej 198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe;
- kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (pacjenta): 30% do wysokości limitu finansowania;
- limit finansowania: wyznaczony w oparciu o mechanizm wyznaczania limitu finansowania zapisany w art. 15 Ustawy o refundacji [1];
- prognozowany czas wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Striverdi® Respimat® to styczeń 2016 r.

Technologią opcjonalną dla olodaterolu (OLOres) był formoterol (FOR), lek z tej samej grupy leków (LABA).

W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego: ██████████, z której zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelowania, którego wynikami były koszt oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY) u jednego „uśrednionego”, chorego w dożywotnim horyzoncie czasowym. W ramach modelowania przeprowadzono symulację przebiegu choroby u 500 pacjentów z POChP. W modelu uwzględniono stany chorobowe według klasyfikacji stopnia ciężkości POChP: GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4. Pacjent przechodzi pomiędzy stanami zgodnie ze zmianami w ocenie funkcji płuc (parametr *trough* FEV₁) wyznaczonymi w oparciu o skuteczność leczenia oraz naturalną progresją choroby.

Dla porównania OLOres vs FOR przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (w związku z brakiem różnic w wynikach zdrowotnych). Wielkości QALY zostały wyznaczone z wykorzystaniem użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego użyteczności.

Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której uzyskano wyniki przy alternatywnych wartościach danych wejściowych do analizy (parametry kosztowe oraz parametry dotyczące efektywności klinicznej).

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Striverdi® Respimat®, przy której koszt stosowania OLOres równy jest kosztowi stosowania FOR.

Analizę kosztów przeprowadzono z dwóch perspektyw: NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz NFZ+pacjent. Dla każdej z perspektyw przeprowadzono dwa warianty obliczeń: z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Striverdi® Respimat®.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem 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 [3] oraz zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [4].

Wyniki analizy ekonomicznej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	OLOres	FOR	OLOres	FOR
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00 QALY		0,00 QALY	
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00 QALY		0,00 QALY	

Zarówno stosowanie olodaterolu (OLOres), jak i formoterolu (FOR) generuje 4,48 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w horyzoncie dożywotnim. Równe wyniki zdrowotne są konsekwencją braku różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie (brak różnic został wykazany w analizie klinicznej).

Z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS stosowanie OLOres generuje o ██████████ mniejsze całkowite koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta. Mniejsze koszty całkowite wynikają z mniejszej kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe, co wynika z faktu, że przy identycznym limicie finansowania (za DDD) wnioskowaną kategorią odpłatności pacjenta jest poziom 30%, podczas gdy produkty

lecznicze zawierające formoterol posiadają kategorię odpłatności „ryczałt”. W wariantcie bez RSS stosowanie OLOres generuje o ██████████ mniejsze całkowite koszty.

Z perspektywy NFZ+pacjent w wariantcie z RSS stosowanie OLOres generuje ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

Analiza wrażliwości potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej.

Wnioski z analizy ekonomicznej

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Striverdi® Respimat® zwiększy wachlarz opcji terapeutycznych, zmniejszając nakłady płatnika publicznego. Należy zaznaczyć, iż kluczową rolę w terapii odgrywa podanie leku przez inhalator, przez który lek dystrybuowany jest poprzez usta do płuc. Specjaliści podkreślają, że inhalator Respimat® spełnia wymagania pulmonologów. Ponadto zamiana inhalatora może przynieść za sobą poprawę komfortu życia u wielu pacjentów.

Najodpowiedniejszą technologią opcjonalną jest formoterol, bezpośredni komparator z tej samej grupy leków, do której należy olodaterol (LABA). W związku z powyższym przejmowanie przez olodaterol części udziałów formoterolu w rynku będzie najbardziej prawdopodobnym wpływem wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Striverdi® Respimat® (co zostało wykazane w analizie wpływu na budżet ██████████ [8]).

4. WSTĘP

4.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Striverdi® Respimat® (olodaterol w dawce 2,5 mcg, w postaci roztworu do inhalacji) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Ocenę opłacalności przeprowadzono w porównaniu z formoterolem, lekiem z tej samej grupy długo działających β_2 -mimetyków (LABA).

Analizę przeprowadzono na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

4.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Striverdi® Respimat®

Finansowanie produktu leczniczego Striverdi® Respimat® ze środków publicznych wnioskowane jest przy następujących warunkach:

- 1) zawartość opakowania jednostkowego: 1 inhalator Respimat i 1 wkład z produktem leczniczym, zawierający 4 ml roztworu do inhalacji, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych 2,5 mcg olodaterolu); kod EAN: 5909991099640;
- 2) akt prawny: *Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*;
- 3) wykaz: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*;
- 4) wnioskowane wskazanie w pełni pokrywające się ze wskazaniem z charakterystyki produktu leczniczego Striverdi® Respimat®: „*lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)*” [5];
- 5) cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe: ██████████;
- 6) grupa limitowa: włączenie do obecnej grupy limitowej 198.0, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*;

Produkt leczniczy Striverdi® Respimat® (olodaterol) jest przedstawicielem długo działających β_2 -mimetyków (LABA). Leki z grupy LABA (formoterol, salmeterol, indakaterol) w różnych postaciach farmaceutycznych, w tym technologia opcjonalna do ocenianej (formoterol) są refundowane w ramach grupy limitowej 198.0, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe* w tym samym wskazaniu, w jakim produkt leczniczy Striverdi® Respimat® ubiega się o refundację (POChP). Ponadto analiza efektywności klinicznej [7] wykazała, że substancje czynne olodaterol i formoterol są jednakowo

skutecznie i posiadają zbliżony profil bezpieczeństwa. Zatem spełnione są kryteria, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania z art. 15 ust. 3 pkt 2 Ustawy o refundacji [1], zgodnie z którymi produkt leczniczy Striverdi® Respimat® (olodaterol) w przypadku refundacji może zostać zakwalifikowany do grupy limitowej 198.0;

- 7) szczegółowe uzasadnienie kwalifikacji produktu leczniczego Striverdi® Respimat® do grupy limitowej 198.0 przedstawiono w analizie wpływu na budżet [8];
- 8) kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (pacjenta): 30%; kategoria odpłatności wyznaczona w ramach grupy limitowej 198.0 w oparciu o mechanizm wyznaczania kategorii odpłatności zapisany w art. 14 Ustawy o refundacji [1]; szczegóły wyznaczenia kategorii odpłatności przedstawiono w analizie wpływu na budżet [8];
- 9) limit finansowania: [8]; limit finansowania wyznaczony w ramach grupy limitowej 198.0 w oparciu o mechanizm wyznaczania limitu finansowania zapisany w art. 15 Ustawy o refundacji [1]; szczegóły dotyczące limitu finansowania przedstawiono w analizie wpływu na budżet [8];
- 10) instrument podziału ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*): [8].

Prognozowany czas wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Striverdi® Respimat® to styczeń 2016 r.

5. PROBLEM DECYZYJNY

W ramach problemu decyzyjnego przedstawiono podstawowe informacje o analizie ekonomicznej: populację docelową, porównywane leki (interwencja vs technologie opcjonalne) oraz formę przedstawienia wyników analizy ekonomicznej.

5.1. Populacja – populacja chorych na POChP

Populację docelową stanowili chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP).

5.2. Interwencja

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Striverdi® Respimat® (olodaterol w dawce 2,5 mcg), którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik do rzeczzonego wniosku).

5.3. Technologia opcjonalna (komparator)

Mając na uwadze standardy i wytyczne (przede wszystkim polskie, ale także międzynarodowe /zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, drogę podania, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce oraz możliwość bezpośredniego porównania w oparciu o badania *head to head*, jako właściwy komparator w analizie ekonomicznej dla ocenianej interwencji wnioskowanej (Striverdi® Respimat®, olodaterol, skrót OLOres) wybrano formoterol (FOR).

Szczegółowe argumenty uzasadniające przyjęcie powyżej wskazanej terapii jako komparatora zestawiono poniżej.

Tabela 1.
Uzasadnienie wyboru technologii opcjonalnej (formoterol)

Uzasadnienie wyboru formoterolu jako technologii opcjonalnej
<ul style="list-style-type: none">• w analizie problemu decyzyjnego wykazano, że jest to najodpowiedniejszy komparator pod względem postaci farmaceutycznej, drogi podania, skuteczności, bezpieczeństwa, kosztów stosowania oraz dostępnych dowodów naukowych [6];• należy do tej samej grupy leków co interwencja wnioskowana (tj. LABA);• zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;• ma tę samą drogę podania (wziewna);• rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej;• zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych;• refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce;• w opinii części polskich ekspertów klinicznych uznawany za najtańszy i najskuteczniejszy w przedmiotowym wskazaniu;• istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego (badanie RCT).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu) [1,3], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi; w opinii polskich ekspertów klinicznych wskazywane jako stosowane w polskiej praktyce klinicznej, leki najtańsze i najskuteczniejsze) [4].

Szczegółowy opis wytycznych leczenia chorych na POChP oraz inne informacje służące wyborowi technologii opcjonalnej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [6].

Technologia opcjonalna (FOR) została uwzględniona w analizie klinicznej oraz analizie wpływu na budżet [7,8], stanowiących załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Striverdi® Respimat®.

5.4. Wyniki końcowe

Wynikami końcowymi analizy ekonomicznej były:

- koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” chorego na POChP w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej;
- wyniki zdrowotne, wyrażone jako lata życia skorygowane o jakość życia (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych), u jednego „uśrednionego” chorego na POChP w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

6. METODYKA I ZAŁOŻENIA MODELOWANIA PRZEBIEGU ŻYCIA CHORYCH NA POChP

6.1. Technika analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej [7]. Z analizy [7] zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych.

W niniejszej analizie ekonomicznej na podstawie wyników analizy klinicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu choroby u pacjentów z POChP. Wynikiem modelowania były koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość; QALY) generowane w przebiegu życia pacjenta w horyzoncie czasowym analizy. W przypadku różnic w wynikach zdrowotnych (tj. gdy liczba lat życia skorygowanych o jakość generowanych przez interwencję i technologię opcjonalną nie były sobie równe) analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w formie analizy koszty-użyteczność. Wynikiem analizy koszty-użyteczność jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu stosowania technologii opcjonalnej przez interwencję (OLOres) u jednego „uśrednionego” chorego na POChP w horyzoncie czasowym analizy. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych (tj. gdy liczba lat życia skorygowanych o jakość generowanych przez interwencję i technologię opcjonalną były sobie równe), należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest różnica pomiędzy kosztem interwencji i kosztem technologii opcjonalnej (koszty generowane w przebiegu życia pacjenta w horyzoncie czasowym analizy).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, w której uzyskano wyniki przy alternatywnych wartościach danych wejściowych do analizy (parametry kosztowe, parametry dotyczące efektywności klinicznej oraz użyteczności).

6.2. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej

W przypadku analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono analizę progową, w ramach której wyznaczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Striverdi® Respimat®, przy której koszt stosowania interwencji równy był kosztowi stosowania technologii opcjonalnej.

W przypadku analizy koszty-użyteczność przeprowadzona została analiza progowa, w ramach której wyznaczona została cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Striverdi® Respimat®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość byłby równy ustawowej wysokości progu opłacalności w warunkach polskich (119 577 PLN/QALY; szczegóły wyznaczenia wysokości progu opłacalności przedstawiono w rozdziale 9.8, str. 64).

W analizie ekonomicznej przyjęto, zgodnie z wynikami analizy klinicznej, że OLOres i FOR są równie skuteczne oraz porównywalnie bezpieczne, w zakresie parametrów klinicznych składających się na modelowanie (w modelu ujęto najważniejsze punkty końcowe wpływające na przebieg choroby: FEV₁, prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń [11]). Należy zaznaczyć, że w ramach modelowania uwzględniono punkty końcowe istotne przy analizie przebiegu choroby – uwzględnione punkty końcowe są punktami decydującymi przy wyborze schematu leczenia [11].

Z drugiej strony w analizie klinicznej w ocenie jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki wykazano znamienność statystyczną pomiędzy analizowanymi grupami, na korzyść grupy otrzymującej OLOres (lecząc 9 pacjentów OLOres zamiast FOR w okresie 24 tygodni można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki) [7]. Parametr SGRQ nie jest zaliczany do głównych parametrów bezpośrednio wpływających na wybór schematu leczenia [11], w związku z czym nieuwzględnienie tego punktu końcowego nie wpływa negatywnie na wiarygodność przeprowadzonego modelowania. Dodatkowo, w analizie klinicznej stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w ocenie poprawy jakości życia w skali SGRQ pomiędzy OLOres i FOR [7], w związku z czym zasadne jest przyjęcie, że u jednego „uśrednionego” pacjenta porównywane technologie medyczne w równym stopniu wpływają na jakość życia wyrażoną w skali SGRQ. Gdyby w modelu uwzględnić poprawę oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki, należałoby poczynić założenia dotyczące:

- średniej liczby jednostek w skali SGRQ dla grupy pacjentów, w której poprawa jakości wzrosła o co najmniej 4 punkty;
- średniej liczby jednostek w skali SGRQ dla grupy pacjentów, w której poprawa jakości zmniejszyła się lub nie wzrosła o co najmniej 4 punkty.

Poczynienie powyższych arbitralnych założeń wpłynęłoby negatywnie na wiarygodność danych tworzących model. W związku z powyższym brak w modelu ujęcia oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki, przy jednoczesnym uwzględnieniu innych punktów końcowych istotnie wpływających na przebieg choroby, nie wpływa na wiarygodność przeprowadzonego modelowania.

Należy również zauważyć, że Ustawa o refundacji oraz Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych nie definiują słowa „wyższość”, w związku z czym przyjęto następującą definicję, którą podaje słownik PWN (<http://sjp.pwn.pl/szukaj/wyzszość.html>, data dostępu 20.05.2015 r.): „wyższość <<przewaga pod jakimś względem nad kimś lub nad czymś>>”. Zgodnie z przytoczoną definicją stosowanie OLOres charakteryzuje się wyższością pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpi wzrostu oceny jakości życia w skali SGRQ względem wartości początkowych o co najmniej 4 jednostki. W związku z powyższym zapisy art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie mają zastosowania.

6.3. Modelowanie przebiegu życia chorego na POChP

Koszty oraz wyniki zdrowotne zastosowania porównywanych technologii medycznych wyznaczono poprzez modelowanie przebiegu życia chorego na POChP. W związku ze względnie krótkim okresem

obserwacji (w stosunku do przewlekłego przebiegu POChP [11]; w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej okres obserwacji wynosił 48 tygodni dla porównania OLOres vs FOR), w ramach modelowania przeprowadzono prognozę przebiegu choroby w oparciu o wyniki uzyskane w relatywnie krótkim okresie obserwacji.

Struktura modelu została zbudowana na podstawie modeli wykorzystanych w opublikowanych analizach zagranicznych dotyczących chorych na POChP [31,32]. Model, odwzorowujący przebieg życia chorego podzielono na pięć rozłącznych stanów, w których chory może przebywać w przebiegu choroby; w jednym cyklu pacjent może przebywać tylko w jednym stanie modelu. Cykl modelu jest okresem czasu, po którym pacjent może przejść do innego stanu modelu (lub pozostać w tym samym stanie modelu): w niniejszej analizie przyjęto długość cyklu na poziomie 3 miesiące (w związku z przewlekłym charakterem POChP oraz względnie powolnymi zmianami stanu choroby okres trzymiesięczny jest okresem pozwalającym uwzględnić realne zmiany w przebiegu POChP [11]). Stany modelu przyjęto w oparciu o stopień ciężkości POChP, który to stopień ciężkości wpływa na jakość życia oraz ewentualnie na schemat leczenia oraz koszty [11,12]:

- łagodny stopień obturacji (stopień GOLD 1); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość FEV_1 spełnia warunek $FEV_1 \geq 80\%$ (zobacz Tabela 2);
- umiarkowany stopień obturacji (stopień GOLD 2); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość FEV_1 spełnia warunek $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ (zobacz Tabela 2);
- ciężki stopień obturacji (stopień GOLD 3); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość FEV_1 spełnia warunek $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ (zobacz Tabela 2);
- bardzo ciężki stopień obturacji (stopień GOLD 4); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość FEV_1 spełnia warunek $FEV_1 < 30\%$ (zobacz Tabela 2);
- zgon; pacjent przechodzi do tego stanu, gdy nastąpi zgon z powodu POChP albo jakiegokolwiek innej przyczyny.

Tabela 2.
Stopnie zaawansowania obturacji oskrzeli w POChP według klasyfikacji GOLD

Stopień zaawansowania choroby (nazwa stanu modelu)	Stopień obturacji	% wartości należnej FEV_1
GOLD 1	łagodny	$FEV_1 \geq 80\%$
GOLD 2	umiarkowany	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$
GOLD 3	ciężki	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$
GOLD 4	bardzo ciężki	$FEV_1 < 30\%$

Tabela sporządzona na podstawie wytycznych GOLD 2014 i GOLD 2015 [11,12].

Na początku symulacji przebiegu życia pacjentowi została przypisana początkowa wartość FEV_1 . Z wykorzystaniem odpowiednich formuł matematycznych pozwalających obliczyć wartość FEV_1 należnej w zależności od płci, wieku oraz wzrostu, obliczony został iloraz początkowej wartości FEV_1 oraz wartości FEV_1 należnej; obliczona w ten sposób część procentowa wartości należnej pozwoliła zakwalifikować pacjenta do jednego ze stanów modelu (GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4).

W cyklu drugim modelu (tj. po trzech miesiącach) początkowa wartość FEV_1 została skorygowana o efekt leczenia (przyjęty na podstawie wyników analizy klinicznej [6]) odpowiadający 3. miesiącowi

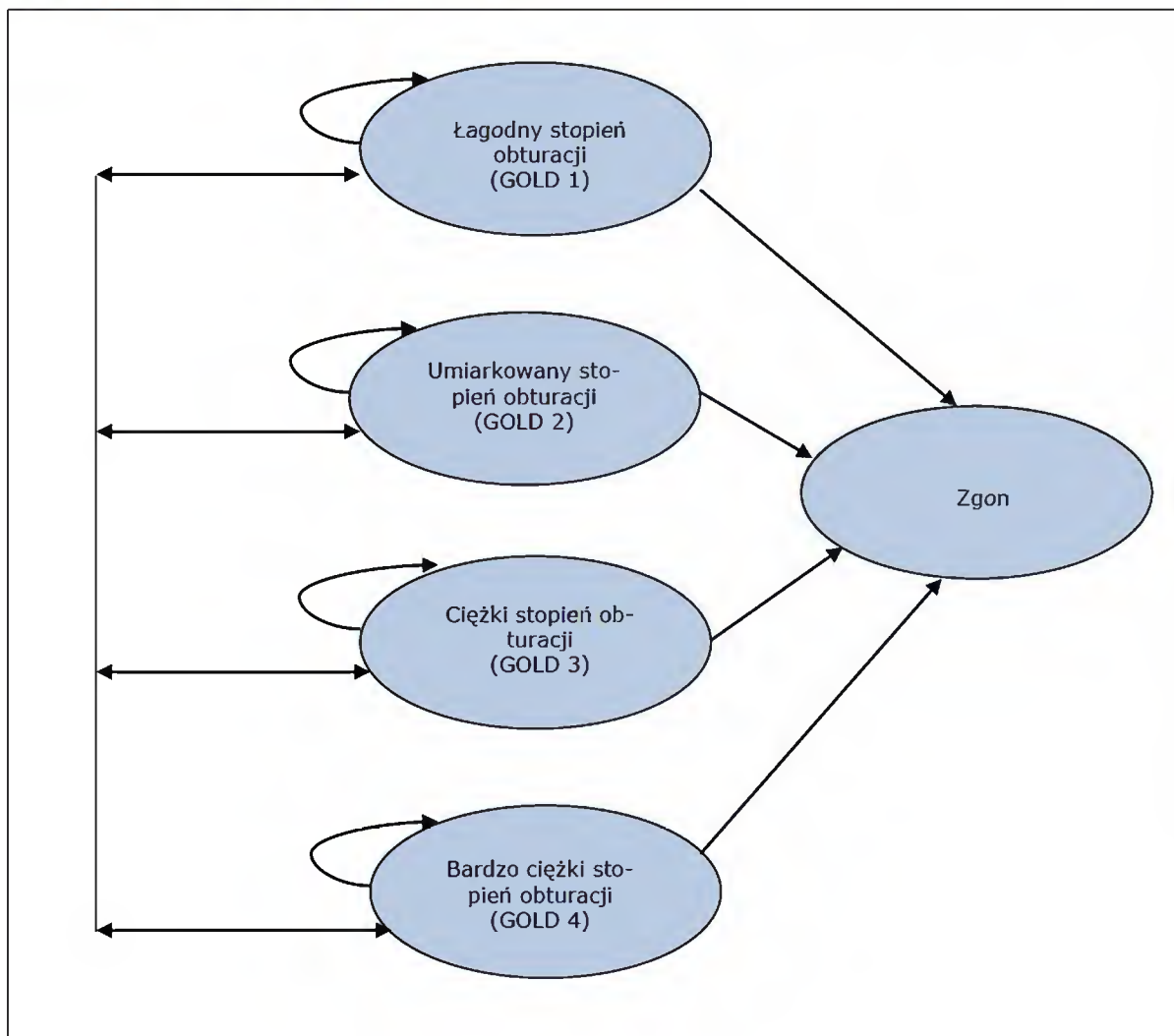
leczenia. Jeśli w drugim cyklu modelu iloraz skorygowanej wartości FEV_1 oraz wartości FEV_1 należnej (obliczonej dla wieku pacjenta w drugim cyklu) pozostał w tym samym przedziale według stopni zaawansowania (zobacz Tabela 2), który przyporządkowany został w pierwszym cyklu modelu, chory pozostał w tym samym stanie modelu, natomiast jeśli część procentowa wartości należnej pozwoliła na zmianę zakwalifikowania do innego stopnia obturacji, pacjent zmienił stan modelu. Na przykład: w pierwszym cyklu u chorego stwierdzono 40% wartości należnej, zatem na początku symulacji pacjent znalazł się w stanie modelu GOLD 3, po trzech miesiącach w trakcie leczenia stwierdzono zmianę części procentowej wartości należnej do poziomu 55%, zatem w drugim cyklu pacjent przebywał w stanie GOLD 2. Analogicznie wyznaczono przejścia do stanów modelu pomiędzy cyklami drugim i trzecim (uwzględniając wyniki analizy klinicznej odpowiadające 6 miesiącom leczenia) oraz trzecim i czwartym (dla których to stanów dostępne były dane z analizy klinicznej).

W modelu uwzględniono stany według stopnia obturacji (GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4) wyznaczonej w oparciu o % wartości należnej FEV_1 . Stanom tym przyporządkowano odpowiednie wartości użyteczności, w związku z czym użyteczności powiązane są z % wartości należnej FEV_1 (co oznacza, że zmiana % wartości należnej FEV_1 może wpływać na zmianę użyteczności). Zgodnie z polskimi wytycznymi nie należy zmieniać kategorii zaawansowania choroby ustalonej w stabilnym okresie nawet po uzyskaniu poprawy pod wpływem stosowanego leczenia [11], jednak w modelu przyjęto, że zmiana % wartości należnej FEV_1 może mieć przełożenie na jakość życia pacjenta. W związku z powyższym przyjęto, że w modelu pacjent może przejść do stanu oznaczającego mniejszy stopień zaawansowania, w tym sensie, że nastąpi poprawa jakości życia (zmianie ulegną użyteczności). Natomiast koszty w modelu nie ulegają zmianie w przypadku zmiany stanu modelu (szczegóły założeń dotyczących kosztów przedstawiono we wstępie do rozdziału 6.10, str. 26).

W rzeczywistości zdarzenie (np. zgon) może wystąpić u pacjenta „praktycznie w każdej chwili”, podczas gdy pierwotnie w modelu zdarzenie może wystąpić wraz z końcem cyklu modelu. W związku ze względnie powolną progresją choroby w modelu nie uwzględniono korekty do połowy cyklu.

Rysunek 1 przedstawia schemat modelu, służącego przeprowadzeniu modelowania przebiegu choroby POChP

Rysunek 1.
Schemat modelu – przebieg choroby POChP



W związku z krótkim okresem obserwacji badania kliniczne nie dostarczyły danych na temat wyników w długim okresie obserwacji, w związku z czym przyjęto, że efekt przyjęty w 12. miesiącu utrzyma się. Należy jednak zaznaczyć, że w modelu uwzględniono naturalną progresję POChP. Dla każdego cyklu modelu obliczono wartość FEV₁ należnej, wyznaczając w ten sposób naturalną zmianę wartości FEV₁ należnej (wraz z wiekiem wartość FEV₁ należnej maleje). Na przykład: wartość FEV₁ u chorego w 20. cyklu obliczono jako wartość FEV₁ w 19. cyklu pomniejszoną o wartość odpowiadającą naturalnej zmianie wartości FEV₁ należnej (obliczonej jako różnica pomiędzy wartością FEV₁ należną w 20. cyklu i wartością FEV₁ należną w 19. cyklu). W poszczególnych cyklach wartość FEV₁ u chorego na POChP obliczono według następującej reguły (dotyczy cyklu 5. i następnych, tj. cyklu którego nie obejmuje horyzont badań klinicznych):

$$\begin{aligned} & \text{wartość FEV}_1 \text{ u chorego w cyklu „N”} = \\ & \text{wartość FEV}_1 \text{ u chorego w cyklu „N-1”} \\ & \text{minus} \end{aligned}$$

(wartość FEV₁ należnej w cyklu „N-1” minus wartość FEV₁ należnej w cyklu „N”).

Pacjent przebywając w danym stanie modelu generuje koszty oraz efekty zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość; QALY) przypisane do tego stanu. W trakcie symulacji przebiegu życia chorego sumowane są koszty oraz efekty, co pozwala wyznaczyć koszty oraz wyniki zdrowotne w przyjętym horyzoncie czasowym. Modelowanie przeprowadzono w ramach mikrosymulacji, tj. przeprowadzono symulację przebiegu życia 500 pacjentów, po czym uzyskane wyniki (koszty oraz wyniki zdrowotne) uśredniono (średnia arytmetyczna) uzyskując w ten sposób wynik średni (w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym). W ramach mikrosymulacji losowaniu podlegały wartości dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjenta oraz wartości dotyczące skuteczności klinicznej (rozkłady prawdopodobieństwa, według których przebiegało losowanie przedstawiono w zestawieniach zbiorczych: zobacz Tabela 11, str. 34).

W przypadku analizy minimalizacji kosztów końcowym wynikiem obliczeń był koszt inkrementalny, będący różnicą pomiędzy kosztem stosowania interwencji oraz kosztem stosowania technologii opcjonalnej. Koszt inkrementalny wyznaczono z wykorzystaniem następującej formuły matematycznej:

$$\begin{aligned} & \text{Koszt inkrementalny [PLN]} = \\ & \text{Koszt stosowania interwencji [PLN]} \text{ minus } \text{koszt stosowania technologii opcjonalnej [PLN]} \end{aligned}$$

W modelowaniu wykorzystano generator liczb losowych. Z wykorzystaniem języka programowania VBA (*Visual Basic for Application*) dostępnego w ramach oprogramowania Microsoft® Office Excel® 2010 generowano ciąg liczb losowych dla parametrów modelu, którym przypisano rozkłady prawdopodobieństwa (rozkłady prawdopodobieństwa przedstawia Tabela 11, str. 34) W modelu istnieje możliwość generowania różnych ciągów liczb losowych przy każdym uruchomieniu symulacji (każda symulacja, tj. symulacja przebiegu życia 500 chorych, prowadzi do innych wyników) oraz możliwość generowania ciągów liczb losowych powtarzanych przy każdym uruchomieniu symulacji (użytkownik może wybrać spośród 10 powtarzalnych ciągów losowych; przy identycznym zestawie danych wejściowych, każde uruchomienie symulacji przy danym wyborze ciągu liczb losowych, skut-

kuje takim samym wynikiem). Metoda powtarzanych ciągów liczb losowych zapewnia przeprowadzenie spójnych obliczeń w ramach analizy podstawowej i analizy wrażliwości: w przypadku niewykorzystania powtarzanych ciągów losowych, w ramach symulacji przy zmienionym jednym parametrze kosztowym zmieniłyby również wyniki zdrowotne, co nie pozwoliłoby odnieść wyników poszczególnych symulacji względem siebie, czyli – w rozpatrywanym przypadku – nie pozwoliłoby ocenić w jakim stopniu na wyniki analizy wpływa zmiana jedynie danego parametru kosztowego. Opcje wyboru dotyczące metody generowania ciągów liczb losowych są dostępne w modelu, w arkuszu „generator_losowy”.

6.4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Charakterystykę wyjściową pacjentów w modelu przyjęto w oparciu o charakterystyki wyjściowe pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [7]. Poniżej (Tabela 3) przedstawiono charakterystyki populacji z badań klinicznych.

Do analizy klinicznej [7] włączono dwa randomizowane badania kliniczne o akronimach 1222.13 oraz 1222.14, w ramach których oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo OLOres, FOR i placebo u dorosłych pacjentów z POChP w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni (publikacja Koch 2014 [13], dane z rejestrów badań klinicznych [14,15,16,17], abstrakty Koch 2013 [18,19]). Tabela 3 przedstawia charakterystyki pacjentów włączonych do badań klinicznych 1222.13 oraz 1222.14 w grupach pacjentów, u których stosowano porównywane technologie medyczne (OLOres, FOR).

Tabela 3.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań klinicznych 1222.13 oraz 1222.14 (OLOres, FOR)

Parametr		Badania kliniczne OLOres vs FOR			
		Badanie o akronimie 1222.13 [^] , na podstawie Koch 2014 [13]		Badanie o akronimie 1222.14 [^] , na podstawie Koch 2014 [13]	
		Grupa badana: OLOres N=227	Grupa kontrolna: FOR N=227	Grupa badana: OLOres N=232	Grupa kontrolna: FOR N=233
Mężczyźni, n (%)		177 (78,0%)	179 (78,9%)	187 (80,6%)	192 (82,4%)
Wiek, średnia (SD) [lata]		63,7 (9,1)	64,8 (8,6)	63,7 (8,8)	65,0 (8,2)
Wzrost, średnia (SD)		Brak danych		Brak danych	
Status palacza	Osoby palące w przeszłości, n (%)	159 (70,0%)	144 (63,4%)	144 (62,1%)	161 (69,1%)
	Osoby obecnie palące papierosy, n (%)	68 (30,0%)	83 (36,6%)	88 (37,9%)	72 (30,9%)
Trough FEV ₁ [litry], średnia (SE; SD)		1,204 (0,016; 0,4689*)		1,213 (0,015; 0,4545**)	
Stopień zaawansowania POChP według GOLD, n (%)	1: ≥80%,	1,0 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	3 (1,3%)
	2: ≥50% i <80%	125 (55,1%)	136 (59,9%)	130 (56,0)	111 (47,6%)
	3: ≥30% i <50%	87 (38,3%)	75 (33,0%)	84 (36,2%)	97 (41,6%)
	4: <30%	14 (6,2%)	16 (7,0%)	17 (7,3%)	22 (9,4%)
Podstawowe leczenie płucne, n (%)	SAMA	77 (33,9%)	69 (30,4%)	67 (28,9%)	64 (27,5%)
	LAMA	59 (26,0%)	58 (25,6%)	58 (25,0%)	59 (25,3%)
	SABA	114 (50,2%)	118 (52,0%)	104 (44,8%)	102 (43,8%)

Parametr		Badania kliniczne OLOres vs FOR			
		Badanie o akronimie 1222.13 [^] , na podstawie Koch 2014 [13]		Badanie o akronimie 1222.14 [^] , na podstawie Koch 2014 [13]	
		Grupa badana: OLOres N=227	Grupa kontrolna: FOR N=227	Grupa badana: OLOres N=232	Grupa kontrolna: FOR N=233
	LABA	65 (28,6%)	77 (33,9%)	103 (44,4%)	96 (41,2%)
	wGKS	94 (41,4%)	89 (39,2%)	128 (55,2%)	121 (51,9%)
	Ksantyny	35 (15,4%)	37 (16,3%)	53 (22,8%)	43 (18,5%)

[^] W badaniach o akronimach 1222.13 oraz 1222.14 analizowano 4 grupy pacjentów: grupa 1 – OLOres_{5mcg}, grupa 2 – OLOres_{10mcg}, grupa 3 – FOR_{24mcg}, grupa 4 – placebo; ponieważ zgodnie z ChPL Striverdi® Respimat® zalecana dawka olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji wynosi 5 mcg, grupa otrzymująca OLOres_{10mcg} nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy; zatem w powyższej tabelce nie uwzględniono danych z zakresu charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych w ramach tej grupy. Warto również pamiętać, że w ramach analizy głównej analizy klinicznej analizowano dane dotyczące porównania OLOres_{5mcg} vs FOR_{24mcg}, a porównanie OLOres_{5mcg} vs placebo analizowano w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa. W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto dla uproszczenia zapisu oznaczenia OLOres (w miejsce OLOres_{5mcg}) oraz FOR (w miejsce FOR_{24mcg}).

* SE podano w publikacji Koch 2014 [13]; SD obliczono przez autorów analizy ekonomicznej na podstawie wzoru $SD=SE \times (N^{0,5})$ [29]; N= 859;

** SE podano w publikacji Koch 2014 [13]; SD obliczono przez autorów analizy ekonomicznej na podstawie wzoru $SD=SE \times (N^{0,5})$ [29]; N= 918.

W modelu na charakterystykę wyjściową pacjentów składają się: płeć, wiek, wzrost oraz wartość początkowa *trough* FEV₁. Tabela 4 (str. 22) przedstawia przyjęte w modelu charakterystyki wyjściowe pacjentów. Tabela przedstawia wartości przyjęte w analizie podstawowej („wartości podstawowe”) oraz wartości przyjęte w analizie wrażliwości („wartość minimalna” oraz „wartość maksymalna”).

Tabela 4.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

Parametr	Porównanie: OLOres vs FOR		
	Wartość podstawowa	Wartość minimalna ⁰	Wartość maksymalna ⁰
Mężczyźni, n (%)	82,4% ¹	0%	100%
Wiek [lata], średnia (SD)	65,0 (8,2) ¹	56,8 (średnia minus SD ³)	73,2 (średnia plus SD ³)
Wzrost [cm], średnia (SD)	168,4 (8,7) ²	159,7 (średnia minus SD ³)	177,1 (średnia plus SD ³)
Wartość początkowa <i>trough</i> FEV ₁ [litry], średnia (SD)	1,213 (0,4545) ¹	0,7585 (średnia minus SD ³)	1,6675 (średnia plus SD ³)

⁰ Wartości minimalną i maksymalną przyjęto w analizie wrażliwości.

¹ przyjęto wartości z grupy o największej liczebności z badania Koch 2014 [13] (zobacz: Tabela 3, str. 21);

² w związku z brakiem danych dla porównania OLOres vs FOR, przyjęto wartość z badań klinicznych OLOres vs TIOres (badania kliniczne dodatkowo przedstawione analizie klinicznej Buhl 2015 [20]);

³ w związku z brakiem zakresów, przyjęto wartość średnią pomniejszoną/powiększoną o odchylenie standardowe (SD).

6.5. Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy klinicznej [7] w zakresie punktów końcowych uwzględnionych w modelu.

Dane dotyczące skuteczności przyjęto w oparciu o wyniki analizy klinicznej [7]. Tabela 5 przedstawia wyniki analizy klinicznej w zakresie zmiany *trough* FEV₁, wraz z podaniem założeń dotyczących wartości przyjętych w niniejszej analizie ekonomicznej.

Tabela 5.
Wartości zmiany trough FEV₁ przyjęte w modelu dla porównania OLOres vs FOR

Badanie	Technologia medyczna	N ¹	Średnia ¹ [L] (SE)	SD ¹	WMD (95% CI) ¹	Wartość przyjęta w analizie ekonomicznej	
						Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej [L] ²	SD ³
Po 12 tygodniach							
1222.13	OLOres	220	0,056 (0,014)	0,21	0,00743 (-0,02; 0,03) różnica nieistotna statystycznie	OLOres, FOR = 0,033	OLOres, FOR = 0,21
	FOR	215	0,033 (0,015)	0,22			
1222.14	OLOres	229	0,018 (0,013)	0,20			
	FOR	229	0,024 (0,014)	0,21			
Po 24 tygodniach							
1222.13	OLOres	220	0,021 (0,015)	0,22	0,00254 (-0,03; 0,03) różnica nieistotna statystycznie	OLOres, FOR = 0,0007	OLOres, FOR = 0,21
	FOR	215	-0,002 (0,015)	0,21			
1222.14	OLOres	229	-0,003 (0,014)	0,21			
	FOR	229	0,013 (0,014)	0,21			
Po 48 tygodniach							
1222.13	OLOres	220	0,003 (0,015)	0,22	0,00848 (-0,02; 0,04) różnica nieistotna statystycznie	OLOres, FOR = -0,011	OLOres, FOR = 0,21
	FOR	215	-0,006 (0,015)	0,21			
1222.14	OLOres	229	-0,016 (0,014)	0,21			
	FOR	229	-0,024 (0,014)	0,21			

¹ na podstawie analizy klinicznej [7];

² wartość obliczona jako średnia ważona średnich zmian z wagami w postaci liczebności (N);

³ wybrano wartość najczęściej występującą spośród wartości SD w danym okresie czasu.

W analizie klinicznej [7] stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania zaostrzeń POChP, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono występowania zaostrzeń, jako zdarzeń nieróżniących porównywane technologie medyczne.

W analizie klinicznej [7] stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego ogółem, zdarzeń niepożądanych ciężkich oraz rezygnacji z udziału w badaniu i rezygnacji z leczenia. W związku z powyższym w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących bezpieczeństwa, jako zdarzeń nieróżniących porównywane technologie medyczne.

6.6. Wartość należna FEV₁

W ramach niesystematycznego (PubMed oraz wyszukiwarka internetowa Google) wyszukiwania danych dotyczących wartości należnych FEV₁ odnaleziono 7 publikacji przedstawiających wyniki dotyczące pomiarów wartości należnych FEV₁ w populacji zdrowej (populacji tej przypisano wartość należną FEV₁) [33,34,35,36,37,38,39].

W związku z potencjalnymi różnicami w wartościach należnych FEV₁ jakie występują pomiędzy grupami etnicznymi [38], zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy ekonomicznej wyników

z populacji europejskiej, co oznacza, że wyłączone zostały publikacje opisujące wyniki badań przeprowadzonych w Australii i Ameryce Północnej [34,36,37,38,39]. Do pozostałych dwóch badań włączono populację ludzi zdrowych (niepalących oraz bez objawów ze strony układu oddechowego) zamieszkujących kontynent europejski:

- badanie *Falschetti 2004* przeprowadzone w grupie 6 053 mieszkańców Anglii [33];
- badanie *Brändli 1996* przeprowadzone w grupie 3 157 mieszkańców Szwajcarii [35].

W analizie ekonomicznej zdecydowano o wyborze wyników badania *Falschetti 2004*, jako badania przeprowadzonego w większej populacji, co pozwoliło na zwiększenie dokładności opracowanego modelu; poprzez model rozumieć należy formułę matematyczną odwzorowującą zmienność badanej wartości (w tym przypadku wartość FEV₁ należną) w zależności od zmiennych w badanej grupie (w tym przypadku, w zależności od płci oraz wzrostu). Współczynniki R² zostały wyznaczone na poziomie:

- w badaniu *Falschetti 2004* = 0,59 w grupie mężczyzn oraz 0,69 w grupie kobiet [33];
- w badaniu *Brändli 1996* = 0,44 w grupie mężczyzn oraz 0,47 w grupie kobiet [35],

gdzie współczynnik determinacji R² określał informację o tym, jaka część zmienności badanej wartości wyjaśniona została przez model. Współczynnik determinacji R² przyjmuje wartości z przedziału 0-1, przy czym im wartość jest bliższa 1, tym model dokładniej odpowiada zmienności badanej wartości.

Naturalne tempo pogarszania się czynności płuc, w zakresie wartości FEV₁, wyznaczono w oparciu o wyniki badania *Falschetti 2004* [33]. W badaniu *Falschetti 2004* [33] przedstawiono wyznaczone równania regresji, będące matematycznymi wzorami pozwalającymi wyznaczyć wartość FEV₁ należną w zależności od płci, wieku i wzrostu. Równanie regresji miało następującą postać:

$$\text{wartość FEV}_1 \text{ należna} = \exp(b_0 + b_1 \times \text{wiek} + b_2 \times \text{wiek}^2 + b_3 \times \ln(\text{wzrost}))$$

gdzie b₀, b₁, b₂, b₃ są współczynnikami regresji (zobacz Tabela 6); wiek wyrażony jest w latach, wzrost wyrażony jest w centymetrach; exp() oznacza funkcję eksponencjalną; ln() oznacza logarytm naturalny.

Na przykład wartość FEV₁ należna u kobiety w wieku 50 lat o wzroście 170 cm wynosi (według następującego wzoru):

$$= \exp(-8,49717 + 0,00422 \times 50 + (-0,00015) \times 50^2 + 1,90019 \times \ln(170)) = 2,99763.$$

Tabela 6
Współczynniki regresji pozwalającej wyznaczyć wartość FEV₁ należną w zależności od płci, wieku i wzrostu, w populacji zdrowej

Płeć	Współczynniki regresji			
	b ₀	b ₁	b ₂	b ₃
kobiety	-8,49717	0,00422	-0,00015	1,90019
mężczyźni	-9,37674	0,00183	-0,00011	2,10839

Tabela sporządzona na podstawie publikacji *Falschetti 2004* [33].

6.7. Prawdopodobieństwo zgonu (śmiertelność)

W analizie klinicznej [7] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie zgonu pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi. Dodatkowo należy zaznaczyć, że horyzont czasowy badań włączonych do analizy klinicznej nie przekroczył 52 tygodni, co może być okresem zbyt krótkim aby w pełni ocenić wpływ porównywanych technologii medycznych na prawdopodobieństwo zgonu w horyzoncie dożywotnym (kilkunastoletnim lub kilkudziesięcioletnim). W związku z powyższym w niniejszej analizie uwzględniono dane dotyczące śmiertelności w populacji chorych na POChP bez uwzględnienia technologii medycznych, jednak z uwzględnieniem stopnia ciężkości POChP, w dłuższym horyzoncie czasu.

Uwzględniono dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z POChP. W związku z brakiem polskich danych dotyczących śmiertelności związanej z POChP, uwzględniono dane z analizy ekonomicznej oceniającej opłacalność ipratropium, tiotropium oraz salmeterolu w warunkach hiszpańskich. W analizie ekonomicznej *Rutten-van Mólken 2007* [40] poddano analizie dane pacjentów włączonych do badania epidemiologicznego *Miravittles 2004* [41], otrzymując miesięczne prawdopodobieństwo zgonu (z dowolnej przyczyny: z powodu POChP oraz innych przyczyn) w zależności od stopnia ciężkości POChP (rozważano stopnie: umiarkowany, ciężki, bardzo ciężki). W niniejszej analizie przyjęto, że - w związku z brakiem danych - postać łagodna POChP nie wpływa na prawdopodobieństwo zgonu. Autorzy niniejszej analizy ekonomicznej przeliczyli prawdopodobieństwo miesięczne na prawdopodobieństwo 3-miesięczne, odpowiadające długości cyklu modelu (zobacz Tabela 7).

Tabela 7
Kwartalne prawdopodobieństwo zgonu z powodu POChP

Prawdopodobieństwo zgonu	Stopień ciężkości POChP			
	łagodny	umiarkowany	ciężki	bardzo ciężki
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu na podstawie analizy ekonomicznej <i>Rutten-van Mólken 2007</i> [40]	nie podano wartości	0,001	0,002	0,008
Prawdopodobieństwo 3-miesięczne zgonu*	nie dotyczy	0,002997	0,005988	0,023809

* obliczone według reguły matematycznej $\text{prawdopodobieństwo 3-miesięczne} = 1 - (1 - \text{prawdopodobieństwo miesięczne})^3$.

W modelu uwzględniono również prawdopodobieństwo zgonu zależne od wieku i płci z populacji ogólnej według danych Głównego Urzędu Statystycznego (*Tablice trwania życia* [42]; zobacz Tabela 27, str. 63).

Dane dotyczące śmiertelności w populacji chorych na POChP uwzględniały zarówno śmiertelność z powodu choroby jak i z innych przyczyn. W związku z powyższym, aby nie zawyżać prawdopodobieństwa zgonu poprzez uwzględnienie śmiertelności zarówno w populacji chorych na POChP jak i w populacji ogól-

nej, w modelu przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu w danym cyklu modelu równe jest wartości maksymalnej spośród dwóch prawdopodobieństw: zgonu w populacji chorych na POChP oraz zgonu w populacji ogólnej.

6.8. Horyzont czasowy

Przyjęto dożywni horyzont czasowy, przy czym jako górną granicę wieku przyjęto 100 lat, w związku z dostępnością danych do 100. roku życia w *Tablicach trwania życia* (opracowanie Głównego Urzędu Statystycznego [42]).

W związku z faktem, że POChP jest chorobą przewlekłą [11], horyzont dożywni pozwolił uwzględnić wszystkie potencjalne różnice (w kosztach i wynikach zdrowotnych) pomiędzy zastosowaniem interwencji i komparatora.

W analizie wrażliwości rozważano skrócenie horyzontu do 1 roku, co jest okresem odpowiadającym okresowi obserwacji w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej (48 tygodni [7]).

Horyzont czasowy jest zgodny z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi HTA [4].

6.9. Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw ekonomicznych:

- perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy (pacjenta); perspektywa NFZ+pacjent.

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi HTA [4].

6.10. Koszty

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kosztów ujętych w niniejszej analizie ekonomicznej (uwzględniono koszty medyczne bezpośrednie):

- kwota refundacji oraz wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Striverdi® Respimat®;
- kwota refundacji oraz wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za refundowane produkty lecznicze zawierające formoterol (szczegóły dotyczące kosztów przedstawia rozdział 6.10.1, str. 27).

Koszty zostały wyznaczone zgodnie z mechanizmami wyznaczania kosztów zapisanymi w Ustawie o refundacji [1]. Szczegółowe wyliczenia dotyczące kosztów przedstawiono - aby nie powielać obszernych części tekstu - w analizie wpływu na budżet [8].

W leczeniu chorych na POChP można zastosować również inne technologie medyczne [11]:

- szczepienia przeciwko grypie;
- rehabilitacja;
- teofilina;
- mukolityki;
- glikokortykosteroidy wziewne;
- tlenoterapia.

Leczenie powinno być dostosowane do stopnia obturacji oskrzeli (według parametru FEV₁), liczby zaostrzeń (liczba zaostrzeń w wywiadzie), oceny objawów (w skali CAT) oraz oceny duszności (według zmodyfikowanej skali duszności *British Medical Research Council* mMRC) [11]. W analizie klinicznej [8] nie analizowano oceny objawów (w skali CAT) oraz oceny duszności (według zmodyfikowanej skali duszności *British Medical Research Council* mMRC) [7]. W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [8] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zaostrzeń, w związku z czym nie uwzględniono zaostrzeń w niniejszej analizie ekonomicznej (jako zdarzeń nieróżniących porównywane technologie medyczne) [7]. W związku z brakiem w analizie klinicznej przeanalizowania wpływu leczenia na oceny objawów (w skali CAT) oraz oceny duszności (według zmodyfikowanej skali duszności *British Medical Research Council* mMRC), w niniejszej analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów innych niż koszty porównywanych technologii medycznych.

W związku z identycznym przebiegiem choroby przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (co jest wynikiem braku różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie) koszty z perspektywy społecznej (np. koszty utraconej produktywności) również są kosztami nieróżniącymi. W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej nie ujęto kosztów z perspektywy społecznej, jako kosztów nie wpływających na różnicę pomiędzy kosztami stosowania porównywanych technologii medycznych.

6.10.1. Koszty formoterolu (FOR)

Koszt formoterolu przyjęto na poziomie średniego kosztu za DDD formoterolu, uwzględniając - zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [6] i analizą wpływu na budżet [8] - refundowane produkty lecznicze zawierające formoterol (Atimos®, Foradil®, Foramed®, Forastmin®, Formoterol Easyhaler®, Oxis Turbuhaler, Oxodil PPH®, Zafiron®; zobacz Tabela 8). W oszacowaniu średniego kosztu za DDD formoterolu wykorzystano dane przedstawione w analizie wpływu na budżet [8].

Tabela 8.
Sredni koszt za DDD formoterolu

Produkt leczniczy	Kod EAN	LDD [mcg] ¹	Liczba LDD w opak. ¹	Koszt za DDD [PLN]		Liczba DDD zrefundowanych w POChP ¹	Udział w liczbie DDD zrefundowanych w POChP ¹
				perspektywa NFZ ¹	perspektywa pacjenta ¹		
Atimos	5909990620777	24	60	1,89	0,11	2 959 069	6,5%
Foradil	5909990792924	24	30	1,89	0,44	2 057 193	4,5%
Foramed	5909991109523	24	30	1,88	0,11	16 807	0,0%
Forastmin	5909990614400	24	30	1,89	0,11	2 972 596	6,5%
Formoterol Easyhaler	5909990337446	24	60	1,82	0,11	1 615 171	3,5%
Oxis Turbuhaler	5909990445219	18	15	1,79	0,93	103 395	0,2%
Oxis Turbuhaler	5909990445318	18	30	1,68	0,11	1 002 369	2,2%
Oxodil PPH	5909990849000	24	30	1,89	0,12	10 033 149	22,0%
Oxodil PPH	5909990996681	24	60	1,80	0,11	6 080 539	13,4%
Zafiron	5909990937981	24	60	1,80	0,11	10 645 737	23,4%
Zafiron	5909990975914	24	30	1,89	0,13	8 035 649	17,7%
Łącznie						45 521 674	100,0%
Koszt średni ważony udziałami w liczbie DDD zrefundowanych w POChP				1,85 ²	0,13 ²	-	-

¹ na podstawie analizy wpływu na budżet [8]; prognoza sprzedaży w 2015 r. w scenariuszu istniejącym;

² suma iloczynów kosztu za DDD i udziału w liczbie DDD zrefundowanych w POChP.

6.10.2. Koszty - produkt leczniczy Striverdi® Respimat®

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Striverdi® Respimat® wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Striverdi® Respimat® z ceną zbytu netto na poziomie [redacted] za opakowanie jednostkowe: 1 inhalator Respimat® i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych). Ponadto wnioskowane jest włączenie produktu leczniczego Striverdi® Respimat® do obecnej grupy limitowej: 198.0, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*. W związku z powyższym, w sytuacji wprowadzenia wnioskowanych warunków refundacji, cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Striverdi® Respimat® zostaną wyznaczone zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji [1]. Zgodnie z prognozami producenta przyjęto, że lek będzie refundowany od stycznia 2016 roku.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyliczenia dotyczące składowych kosztu produktu leczniczego Striverdi® Respimat®. Szczegóły obliczeń zamieszczono w analizie wpływu na budżet [redacted] [8].

Tabela 9.
Wyznaczenie ceny detalicznej brutto, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji
za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Striverdi® Respimat®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej wyznaczenia kosztu
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Striverdi® Respimat® 2,5 mikrogramów/dawkę dostarczoną, roztwór do inhalacji
Kod EAN	5909991099640
Zawartość opakowania jednostkowego	1 inhalator Respimat® i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych)
Liczba DD/ opakowanie jednostkowe ¹	30
Cena zbytu netto	██████████
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	██████████
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) ²	██████████
Czy lek stanowi podstawę limitu? ⁴	nie
Marża detaliczna/ opakowanie jednostkowe ³	██████████
Cena detaliczna ⁴ (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną)	██████████
Czy lek stosowany jest dłużej niż 30 dni?	tak (lek stosowany w chorobie przewlekłej)
Odniesienie do płacy minimalnej ⁶ (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę)	87,50 PLN
Czy miesięczny koszt stosowania przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę?	nie
Wysokość limitu finansowania	██████████
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ⁷	30% do wysokości limitu
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	██████████
Kwota refundacji NFZ	████████████████████
Koszt jednostkowy olodaterolu (produkt leczniczy Striverdi® Respimat®) – perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)	██████████
Koszt jednostkowy olodaterolu (produkt leczniczy Striverdi® Respimat®) – perspektywa NFZ	████████████████████

Tabela sporządzona na podstawie analizy wpływu na budżet ██████████ [8].

¹ zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Striverdi® Respimat® [5] dzienną zalecaną dawką jest 5 mikrogramów olodaterolu podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat®; z uwagi na brak określonej wielkości DDD dla olodaterolu dalsze kalkulacje (w tym kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności) dokonano przy założeniu jednej dawki leczniczej (5 mikrogramów) dobowo (art. 14 ust. 2 *Ustawy o refundacji* [1]);

² zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 *Ustawy o refundacji* [1];

³ zgodnie z zapisami art. 7 ust. 4 *Ustawy o refundacji* [1];

⁴ przy założeniu wspólnej grupy limitowej z lekami z grupy LABA;

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

⁶ wysokość minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. wynosi 1 750 PLN [46];

⁷ zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 2 *Ustawy o refundacji* [1];

⁸ opis proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*) przedstawiono w rozdziale 6.10.3.

6.10.3. Proponowany instrument dzielenia ryzyka we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Striverdi® Respimat®

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka.

Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy o refundacji [1].

[REDACTED]

6.11. Dyskontowanie

Uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytocznymi HTA [4].

6.12. Współczynnik *compliance* (przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania)

Współczynnik *compliance* jest wartością liczbową odpowiadającą stosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących dawkowania, np. wartość współczynnika *compliance* na poziomie 100%, odpowiada zaaplikowaniu przez pacjenta wszystkich zalecanych dawek, natomiast wartość 90% odpowiada zaaplikowaniu przez pacjenta 90% zalecanych dawek.

W publikacjach przedstawiających wyniki badań klinicznych dla porównania OLOres vs FOR nie podano informacji o *compliance* [13,14,15,16,17,18,19].

W analizie klinicznej przedstawiono, w ramach dodatkowej analizy, dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa OLOres w porównaniu z tiotropium, tj. lekiem z innej grupy leków (LAMA). Dla porównania OLOres vs TIOres podano następujące informacje o *compliance*: 95,05% w badaniu 1237.5 (populacja 2 624 pacjentów) [24] oraz 94,20% w badaniu 1237.6 (populacja 2 538 pacjentów) [25].

Uważa się, że w praktyce klinicznej współczynnik *compliance* może być niższy, kształtując się na poziomie 10-40% chorych na POChP. Wyniki badań (oceniających *compliance* w specjalnie zapro-

jektowanych badaniach) opisywane w literaturze szacują *compliance* na poziomie 40-60% pacjentów. Natomiast w badaniach klinicznych najwięcej pacjentów przestrzega zaleceń (*compliance* na poziomie 70-90%) [47]. Stopień przestrzegania zaleceń jest pochodną wielu czynników, m. in. liczby przyjmowanych leków, współistniejących chorób (przede wszystkim depresja) oraz subiektywnej oceny skuteczności według chorego (część pacjentów nie przestrzega dawkowania w przypadku braku objawów choroby) [48,49].

Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono szybkie niesystematyczne wyszukiwanie (w bazie Pubmed) przeglądów raportujących dane w zakresie *compliance* w populacji chorych na POChP. Przyjęto następującą strategię wyszukiwania:

„Chronic Obstructive Pulmonary Disease” OR COPD)
AND (*compliance* OR *adherence*) AND (review).

Odnaleziono dwa aktualne przeglądy: *Sanduzzi 2014* [47] (w którym analizowano wyniki badania *Rolnick 2013* [50]) oraz *Bryant 2013* [48] (w którym analizowano wyniki badania *Corden 1997* [51]) (zdecydowana większość badań włączonych do tych przeglądów przedstawiała odsetki pacjentów stosujących się do zaleceń, bez podania wartości współczynnika *compliance*).

W publikacji *Rolnick 2013* analizowano stosowanie się do zaleceń wśród 31 636 chorych z lokalnego elektronicznego systemu obsługującego pacjentów w służbie zdrowia (obszar Midwestern). Wartość *compliance* obliczono w oparciu o informacje z okresu 01.01.2007 - 31.03.2009, bazując na danych analizujących zużycie leków; w badaniu wyznaczono wskaźnik *Medication Possession Ratio* (MPR), gdzie MPR określa jaką część czasu pacjent miał dostęp do leku (MPR obliczono poprzez zestawienie zaleconego dawkowania z częstością otrzymywania recept uprawniających do wykupu leku). W publikacji *Rolnick 2013* podano wskaźnik MPR dla chorych na astmę albo POChP (bez chorób współistniejących) przyjmujących tylko jeden lek (populacja 1 012 pacjentów): 58% (wartość odczytana z wykresu). [50]

W publikacji *Corden 1997* przedstawiono wyniki czterotygodniowego badania wśród 82 pacjentów chorych na POChP (46% stanowiły kobiety). Do badania zostali włączeni pacjenci, których informacje o leczeniu znajdowały się z bazy danych szpitala Guy's Hospital (Londyn). Pacjenci stosowali terapię opierającą się na nebulizacji w warunkach domowych. Nebulizator każdego z pacjentów został połączony z elektroniczną bazą danych, co umożliwiło automatyczne zgromadzenie danych. Średni wiek pacjentów wyniósł 64,9 lat (SD=7,65 lat), natomiast średnia liczba lat od zdiagnozowania POChP wyniosła 15,9 lat (zakres 1 do 66 lat). Wyznaczona średnia wartość *compliance* wyniosła 57% (SD=34,3%; zakres 0-124%). [51]

Wyniki badań *Rolnick 2013* i *Corden 1997* wskazują na zbliżone wartości *compliance* (57-58%). Wartości te okazały się być niższe od wartości raportowanych w badaniach klinicznych (95,05% w badaniu 1237.5 oraz 94,20% w badaniu 1237.6). Nie można jednoznacznie wskazać na źródła różnic, co wynika przede wszystkim z faktu, że w publikacjach *Rolnick 2013* i *Corden 1997* nie podano szczegółowych informacji o lekach przyjmowanych przez pacjentów, podczas gdy schemat zastosowanego leczenia może mieć wpływ na przestrzeganie zaleceń [48].

W związku z powyższym zdecydowano, że w niniejszej analizie ekonomicznej w pierwszej kolejności wykorzystane zostaną dane z badań włączonych do analizy klinicznej (gdyż są to badania, w których wartość *compliance* wyznaczono w trakcie stosowania ocenianej technologii medycznej OLOres): w analizie podstawowej przyjęto wartość 95,05% z badania 1237.5 w związku z większą liczebnością badanej grupy. W analizie wrażliwości przyjęto wartość 57% (Corden 1997, wartość minimalna z odnalezionych badań analizujących *compliance*).

6.13. Użyteczności stanów zdrowia w modelu

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności (strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.4, str. 54; diagram opisujący proces selekcji publikacji przedstawiono w rozdziale 9.5, str. 59) był przegląd publikacji przedstawiających użyteczności u chorych na POChP z uwzględnieniem stanów w modelu służącym przeprowadzeniu obliczeń w niniejszej analizie ekonomicznej (stany w modelu: GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4). Wyszukiwano użyteczności odpowiadające populacji polskich chorych na POChP; nie wprowadzono innych kryteriów wyszukiwania.

Odnaleziono jedną publikację przedstawiającą użyteczności wyznaczone w populacji polskich chorych na POChP – Boros 2012 [57]. Charakterystykę badania Boros 2012 przedstawiono w rozdziale 9.6 (Charakterystyka publikacji opisujących użyteczności; str. 60).

Tabela 10 przedstawia użyteczności wykorzystane w niniejszej analizie ekonomicznej.

Tabela 10.
Przyjęte w modelu użyteczności stanów zdrowia - populacja chorych na POChP

Stopień ciężkości POChP	Klasyfikacja GOLD	Użyteczność (zakres zmienności)	Źródło
POChP łagodna	GOLD 1	0,7304 (SD = 0,16357)	Boros 2012 [57] użyteczności wyznaczone w populacji polskich chorych na POChP z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D
POChP umiarkowana	GOLD 2	0,6265 (SD = 0,16447)	
POChP ciężka	GOLD 3	0,4456 (SD = 0,16072)	
POChP bardzo ciężka	GOLD 4	0,3205 (SD = 0,17062)	

6.14. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.3, str. 52. W ramach wyszukiwania odnaleziono dwie zagraniczne analizy ekonomiczne przeprowadzone w formie analizy minimalizacji kosztów. W związku z faktem, że analizy, przedstawiając jedynie koszty, nie odnosiły się do warunków polskich, nie było możliwe

porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami odnalezionych analiz opublikowanych.

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 [7].

6.15. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Tabela 11.
Zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem przyjętych zakresów zmienności, dla porównania OLOres vs FOR

Parametr modelu	Wartość podstawowa /średnia	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji	Zakres zmienności w analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie zakresu zmienności
Liczba mikrosymulacji	500	nie dotyczy	nie dotyczy	-
Długość cyklu modelu	3 miesiące	nie dotyczy	nie dotyczy	Oddinek czasu pozwalający modelować zmiany w chorobie.
Odsetek kobiet	17,6%	Rozkład jednostajny 0-1: losowane są wartości z przedziału 0-1; jeśli wartość wylosowana nie jest większa od 0,176, modelowany jest przebieg życia kobiety; jeśli wartość wylosowana jest większa od 0,176, modelowany jest przebieg życia mężczyzny	minimum: 0% maksimum: 100%	Na podstawie danych (średnie z badań grup) z badań 1222.13 oraz 1222.14. [13] W analizie wrażliwości: największy możliwy zakres zmienności.
Wiek	65 lat	Rozkład Normalny średnia: 65 lat SD: 8,2 lat	minimum: 56,8 lat (średnia minus SD) maksimum: 73,2 lat (średnia plus SD)	Na podstawie danych (średnie z badań grup) z badań 1222.13 oraz 1222.14 [13]
Wzrost	168,4 cm	Rozkład Normalny średnia: 168,4 cm SD: 8,7 cm	minimum: 159,7 cm (średnia minus SD) maksimum: 177,1 cm (średnia plus SD)	W związku z brakiem danych dla porównania OLOres vs FOR, przyjęto wartości z badań klinicznych OLOres vs TIOres (badania kliniczne dodatkowo przedstawione w analizie klinicznej <i>Buhl 2015</i> [20]);
Wartość <i>trough</i> FEV ₁ na początku badania [L]	1,213	Rozkład Gamma średnia: 1,213 L SD: 0,4545 L	minimum: 0,7585 L (średnia minus SD) maksimum: 1,6675 L (średnia plus SD)	Na podstawie danych (średnie z badań grup) z badań 1222.13 oraz 1222.14 [13]
Zmiana wartości <i>trough</i> FEV ₁ [L]	Tabela złożona (Tabela 5, str. 23)	Rozkład beta: średnia oraz SD (zobacz Tabela 5, str. 23)	Wartości minimalne oraz maksymalne z badań klinicznych; zobacz Tabela 5, str. 23 (rozdział 9.9, str. 65 oraz 9.10, str. 66)	Na podstawie danych (średnie z badań grup) z badań 1222.13 oraz 1222.14 [13]

Parametr modelu	Wartość podstawowa /średnia	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji	Zakres zmienności w analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie zakresu zmienności
Prawdopodobieństwo zgonu	Dane GUS (Tabela 27, str. 63) oraz dane z analizy ekonomicznej Rutten-van Mölken 2007 [40] (Tabela 7, str. 25)	Rozkład jednostajny 0-1: jeśli wartość wylosowana nie jest większa od prawdopodobieństwa zgonu w danym cyklu modelu, następuje zgon w tym cyklu; w przeciwnym razie pacjent przeżywa ten cykl modelu	nie dotyczy (brak zakresu zmienności)	Na podstawie danych statystycznych, w związku z czym w analizie wrażliwości nie modyfikowano tych wartości.
Horizont czasowy	Dożywni (maksymalnie 100 lat)	nie dotyczy	1 rok	W analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy, przy czym jako górną granicę wieku przyjęto 100 lat, w związku z dostępnością danych do 100. roku życia w Tabelicach trwania życia (opracowanie GUS [42]). W związku z faktem, że POChP jest chorobą przewlekłą [11], horyzont dożywni pozwolił uwzględnić wszystkie potencjalne W analizie wrażliwości przyjęto okres odpowiadający okresowi obserwacji w badaniach klinicznych wiązanych do analizy klinicznej (48 tygodni dla porównania OLOres vs FOR [7]).
Perspektywa	NFZ, NFZ+pacjent	nie dotyczy	nie dotyczy	Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi HTA [4].
Koszty produktu leczniczego Striverdi® Respimat® (OLOres)	zobacz rozdział 6.10.2, str. 28	nie dotyczy	nie dotyczy	Koszty ustalone zgodnie z Ustawą o refundacji
Koszty formoterolu (FOR)	zobacz rozdział 6.10.1, str. 27	nie dotyczy	Minimum: najmniejszy z kosztów za DDD Maksimum: największy z kosztów za DDD (zobacz rozdział 6.10.1, str. 27)	Koszty ustalone zgodnie z Ustawą o refundacji. W analizie wrażliwości: najmniejszy i największy koszt za DDD.
Dyskontowanie	koszty 5%, QALY 3,5%	nie dotyczy	koszty 0%, QALY 0% koszty 5%, QALY 0%	Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi HTA [4].

Parametr modelu	Wartość podstawowa / średnia	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji	Zakres zmienności w analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie zakresu zmienności
Compliance	95,05%	nie dotyczy	57%	W analizie podstawowej: na podstawie badania 1237.5. W analizie wrażliwości: na podstawie badania Corden 1997 [51].
Użyteczności	zobacz Tabela 10, str. 32.	nie dotyczy	zobacz Tabela 30, str. 67	Badanie Boros 2012 [57] (na podstawie przeglądu systematycznego) Zakres: w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności

Skróty: HTA – ocena technologii medycznych; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality-Adjuste Life Years*); SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*).

7. WYNIKI GŁÓWNEJ ANALIZY EKONOMICZNEJ: OLODATEROL VS FORMOTEROL

7.1. Zestawienie wyników zdrowotnych – olodaterol vs formoterol

Tabela 12 przedstawia szczegółowe zestawienie wyników zdrowotnych w podziale na stany zdrowia ujęte w modelu. Zestawienie kosztów przedstawiono w rozdziale 7.2 (str. 38.)

Tabela 12.
 Zestawienie szczegółowych wyników zdrowotnych w podziale na stany modelu, porównanie OLOres vs FOR

Parametr wyniku modelowania	Stan modelu	Technologia medyczna		Różnica (OLOres minus FOR)
		OLOres	FOR	
bez dyskontowania				
lata życia [LY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywotnim	GOLD 1	0,60 LY	0,60 LY	0,00 LY
	GOLD 2	3,03 LY	3,03 LY	0,00 LY
	GOLD 3	4,71 LY	4,71 LY	0,00 LY
	GOLD 4	4,92 LY	4,92 LY	0,00 LY
	łącznie	13,25 LY	13,25 LY	0,00 LY
lata życia skorygowane o jakość [QALY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywotnim	GOLD 1	0,44 QALY	0,44 QALY	0,00 QALY
	GOLD 2	1,90 QALY	1,90 QALY	0,00 QALY
	GOLD 3	2,10 QALY	2,10 QALY	0,00 QALY
	GOLD 4	1,58 QALY	1,58 QALY	0,00 QALY
	łącznie	6,01 QALY	6,01 QALY	0,00 QALY
z dyskontowaniem				
lata życia [LY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywotnim	GOLD 1	0,45 LY	0,45 LY	0,00 LY
	GOLD 2	2,28 LY	2,28 LY	0,00 LY
	GOLD 3	3,66 LY	3,66 LY	0,00 LY
	GOLD 4	3,40 LY	3,40 LY	0,00 LY
	łącznie	9,79 LY	9,79 LY	0,00 LY
lata życia skorygowane o jakość [QALY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywotnim	GOLD 1	0,33 QALY	0,33 QALY	0,00 QALY
	GOLD 2	1,43 QALY	1,43 QALY	0,00 QALY
	GOLD 3	1,63 QALY	1,63 QALY	0,00 QALY
	GOLD 4	1,09 QALY	1,09 QALY	0,00 QALY
	łącznie	4,48 QALY	4,48 QALY	0,00 QALY

Stosowanie olodaterolu (OLOres), jak i formoterolu (FOR) generuje porównywalne wyniki zdrowotne, zarówno w zakresie lat życia (LY; 13,25 LY), jak i lat życia skorygowanych o jakość (QALY; 9,79 QALY). Równe wyniki zdrowotne są wynikiem braku różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie (brak różnic został wykazany w analizie klinicznej [7]).

7.2. Wyniki analizy podstawowej: olodaterol vs formoterol

Tabela 13 przedstawia rezultaty analizy ekonomicznej dla OLOres (olodaterol) w porównaniu z FOR (formoterol). Rezultaty przedstawiają koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość) w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywotnym, z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 13.
Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie OLOres vs FOR dla horyzontu dożywotnego

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna NFZ+pacjent	
	OLOres	FOR	OLOres	FOR
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00 QALY		0,00 QALY	
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY	4,48 QALY
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00 QALY		0,00 QALY	

Zarówno stosowanie olodaterolu (OLOres), jak i formoterolu (FOR) generuje 4,48 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w horyzoncie dożywotnym. Równe wyniki zdrowotne są wynikiem braku różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie (brak różnic został wykazany w analizie klinicznej ██████████ [7]).

Z perspektywy NFZ w wariacie z RSS koszt stosowania OLOres oszacowano na poziomie ██████████, natomiast koszt stosowania FOR oszacowano na poziomie ██████████, co oznacza, że OLOres generuje o ██████████ mniejsze całkowite koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta.

██████████ Analogiczne wnioski płyną z obliczeń w wariacie bez RSS: OLOres generuje o ██████████ mniejsze całkowite koszty płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Z perspektywy NFZ+pacjent w wariacie z RSS koszt stosowania OLOres oszacowano na poziomie ██████████, natomiast koszt stosowania FOR oszacowano na poziomie ██████████, co oznacza, że OLOres generuje o ██████████ wyższe całkowite koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta.

██████████ Analogiczne wnioski płyną z obliczeń w wariacie bez RSS: OLOres generuje o ██████████ wyższe całkowite koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta.

7.3. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: olodaterol vs formoterol

Tabela 14 oraz Tabela 15 przedstawiają wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania OLOres vs FOR.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały stabilność modelu w ramach przyjętego zakresu zmienności wartości parametrów wejściowych do modelu: wnioski z otrzymanych wyników są zgodne z wnioskami płynącymi z analizy podstawowej – z perspektywy NFZ stosowanie OLOres generuje mniejszy koszty, natomiast z perspektywy NFZ+pacjent stosowanie OLOres generuje większe koszty w porównaniu z FOR.

Wyniki analizy progowej wykazały, że:

- z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Striverdi® Respimat® istnieje jedynie w wariancie analizy wrażliwości uwzględniającym maksymalny koszt komparatora i wynosi wówczas [REDACTED];

Oszacowany w analizie średni koszt refundacji za 1 DDD formoterolu wynosi 1,85 PLN; koszt minimalny = 1,68 PLN, koszt maksymalny = 1,89 PLN (zobacz Tabela 8, str. 28).

[REDACTED]

- w pozostałych wariantach analizy wrażliwości oraz w analizie podstawowej progowa cena zbytu netto nie istnieje, co wynika z faktu, że dla ceny zbytu netto wyższej od ceny zbytu netto z analizy podstawowej, kwota refundacji – ustalana na poziomie limitu refundacji – nie wzrasta do odpowiednio wysokiego poziomu, gdyż limit finansowania w grupie limitowej nie jest wyznaczany przez produkt leczniczy Striverdi® Respimat®;
- z perspektywy NFZ w wariancie z RSS progowa cena zbytu netto nie istnieje, co wynika z faktu, że dla ceny zbytu netto wyższej od ceny zbytu netto z analizy podstawowej, kwota refundacji – ustalana na poziomie limitu refundacji – nie wzrasta do odpowiednio wysokiego poziomu, gdyż

limit finansowania w grupie limitowej nie jest wyznaczany przez produkt leczniczy Striverdi® Respimat®;

- z perspektywy NFZ+pacjent w wariancie bez RSS progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Striverdi® Respimat® wyniosła [REDACTED]; w analizie wrażliwości cena wahała się od [REDACTED] do [REDACTED];
- z perspektywy NFZ+pacjent w wariancie z RSS progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Striverdi® Respimat® wyniosła [REDACTED]; w analizie wrażliwości cena wahała się od [REDACTED] do [REDACTED].

Tabela 14.
Wyniki analizy wrażliwości, porównanie OLOres vs FOR, wariant bez RSS

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna NFZ+pacjent												
			OLOres		FOR		Koszt in-krem-talny [PLN]	Pro-gowa CZN [PLN]	OLOres		FOR		Koszt in-krem-talny [PLN]	Pro-gowa CZN [PLN]							
			Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY			Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY									
Analiza podstawowa	--	--		4,48																	
Odeśnek kobiet	Analiza podstawowa	Wartości minimalne		4,47																	
		Wartości maksymalne		4,75																	
Wiek	Analiza podstawowa	Wartości minimalne		4,64																	
		Wartości maksymalne		4,07																	
Wzrost	Analiza podstawowa	Wartości minimalne		4,95																	
		Wartości maksymalne		4,06																	
Wartość FEV ₁ na początku badania	Analiza podstawowa	Wartości minimalne		3,25																	
		Wartości maksymalne		6,18																	
Zmiana wartości FEV ₁	Analiza podstawowa	Wartości minimalne		4,43																	
		Wartości maksymalne		4,53																	
Horyzont czasowy	dożywni	5 lat		1,90																	
Dyskontowanie	koszty 5%, QALY 3,5%	koszty 0%, QALY 0%		6,01																	
		koszty 5%, QALY 0%		6,01																	
Compliance	95,05%	57%		4,48																	
Użyteczności	Analiza podstawowa	Wartości minimalne		4,89																	
		Wartości maksymalne		8,03																	

Analiza ekonomiczna:
produkt leczniczy Striverdi® Respimat® (olodaterol)
stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym
pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna NFZ+pacjent								
			OLOres		FOR		OLOres		FOR		Pro-gowa CZN [PLN]				
			Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY					
Koszt komparatora	Analiza podstawowa	Wartości minimalne Wartości maksymalne	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48

* W przypadku gdy cena progowej wynika z faktu, że dla ceny zbytu netto wyższej od ceny zbytu netto, kwota refundacji – ustalana na poziomie limitu refundacji – nie wzrasta do odpowiednio wysokiego poziomu, gdyż limit finansowania w grupie limitowej nie jest wyznaczony przez produkt leczniczy Striverdi® Respimat®.
Skróty: CZN – cena zbytu netto, QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*).

Tabela 15.
Wyniki analizy wrażliwości, porównanie OLOres vs FOR, wariant z RSS

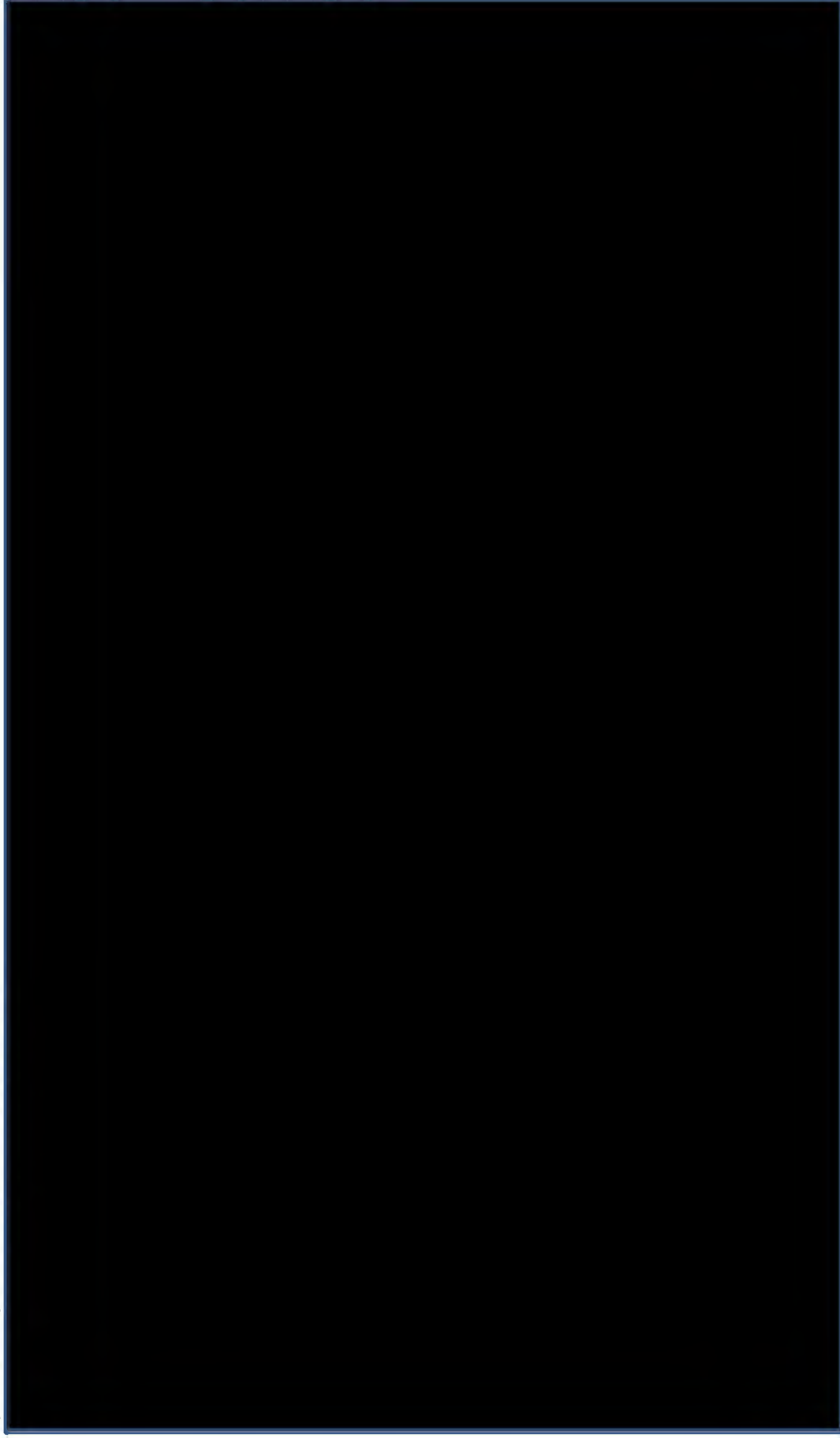
Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna NFZ+pacjent									
			OLOres		FOR		OLOres		FOR		Pro-gowa CZN* [PLN]					
			Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY						
Analiza podstawowa	--	--	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	
Odsetek kobiet	Analiza podstawowa	Wartości minimalne Wartości maksymalne	4,47	4,47	4,47	4,47	4,47	4,47	4,47	4,47	4,47	4,47	4,47	4,47	4,47	4,47
	Wiek	Wartości minimalne Wartości maksymalne	4,64	4,64	4,64	4,64	4,64	4,64	4,64	4,64	4,64	4,64	4,64	4,64	4,64	4,64
Wzrost	Analiza podstawowa	Wartości minimalne Wartości maksymalne	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07	4,07
	Wartość FEV ₁ na początku badania	Wartości minimalne Wartości maksymalne	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95	4,95
Zmiana wartości FEV ₁	Analiza podstawowa	Wartości minimalne Wartości maksymalne	6,18	6,18	6,18	6,18	6,18	6,18	6,18	6,18	6,18	6,18	6,18	6,18	6,18	6,18
	Horyzont czasowy	5 lat	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90

Analiza ekonomiczna:
produkt leczniczy Striverdi® Respimat® (olodaterol)
stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym
pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)

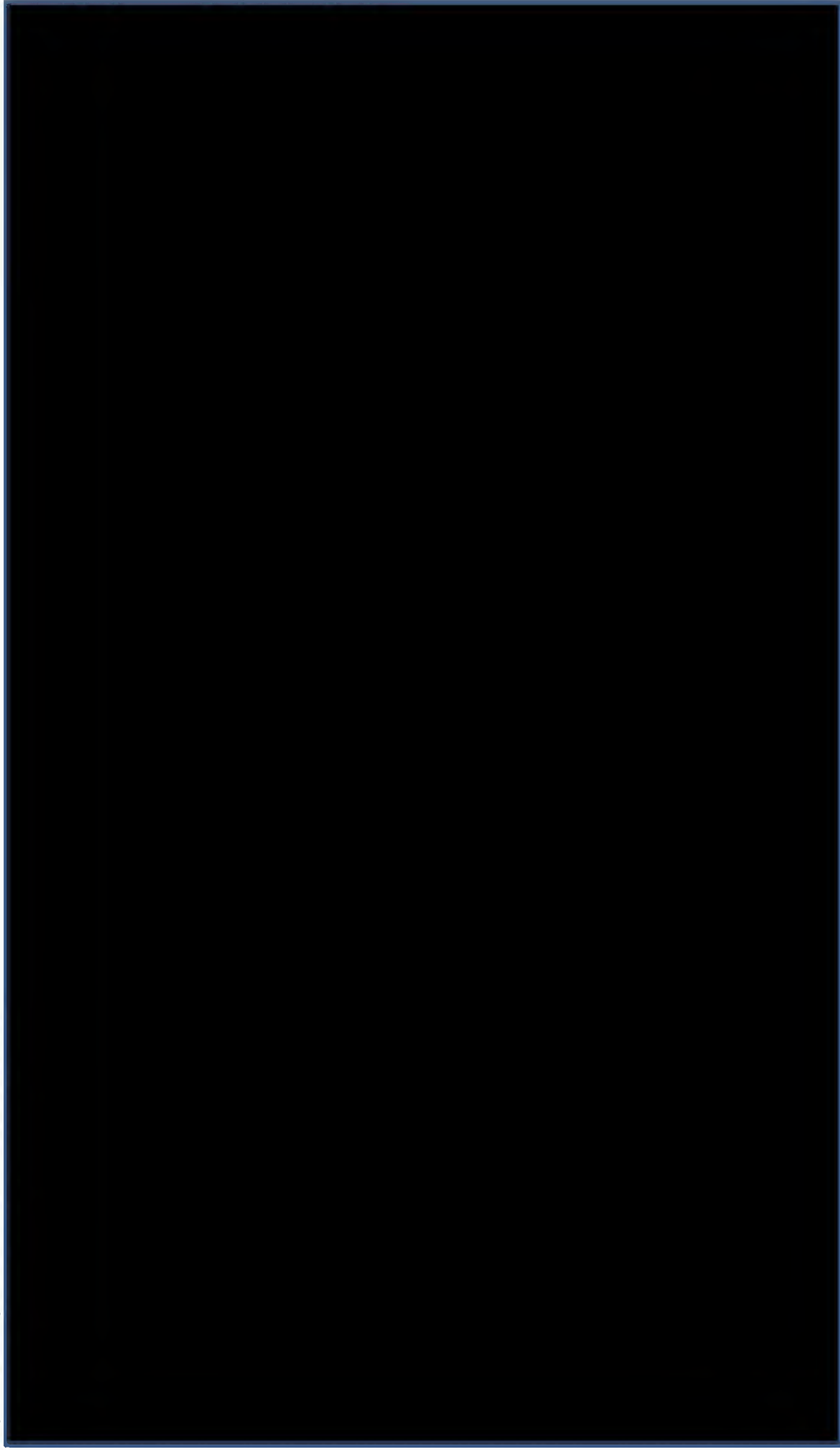
Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna NFZ+pacjent					
			OLOres		FOR		Pro-gowa CZN* [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	OLOres		FOR		Koszt inkrementalny [PLN]	Pro-gowa CZN [PLN]
			Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY			Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY		
Dyskontowanie	koszty 5%, QALY 3,5%	koszty 0%, QALY 0%	6,01	6,01	6,01	6,01	nie istnieje	6,01	6,01	6,01	6,01	6,01	6,01	
Compliance	95,05%	koszty 5%, QALY 0%	6,01	6,01	6,01	6,01	nie istnieje	6,01	6,01	6,01	6,01	6,01	6,01	
Użyteczności	Analiza podstawowa	57%	4,48	4,48	4,48	4,48	nie istnieje	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	
Koszt komparatora	Analiza podstawowa	Wartości minimalne	4,89	4,89	4,89	4,89	nie istnieje	4,89	4,89	4,89	4,89	4,89	4,89	
		Wartości maksymalne	8,03	8,03	8,03	8,03	nie istnieje	8,03	8,03	8,03	8,03	8,03	8,03	
		Wartości minimalne	4,48	4,48	4,48	4,48	nie istnieje	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	
		Wartości maksymalne	4,48	4,48	4,48	4,48	nie istnieje	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	4,48	

* Cena progowa nie istnieje, co wynika z faktu, że dla ceny zbytu netto wyższej od ceny zbytu netto z analizy podstawowej, kwota refundacji – ustalana na poziomie limitu refundacji – nie wzrasta do odpowiednio wysokiego poziomu, gdyż limit finansowania w grupie limitowej nie jest wyznaczany przez produkt leczniczy Striverdi® Respimat®.
Skróty: CZN – cena zbytu netto, QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Years).

Wykres 1.
Wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS



Wykres 2.
Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS



8. DYSKUSJA

W niniejszej analizie ekonomicznej oceniono opłacalność ekonomiczną olodaterolu (produkt leczniczy Striverdi® Respimat®) stosowanego jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Wprowadzenie refundacji nowego leku z grupy LABA pozwoliłoby na zmniejszenie wydatków płatnika publicznego (NFZ) przy jednoczesnym poszerzeniu dostępnych opcji terapeutycznych. Poszerzenie opcji terapeutycznych wpłynęłoby pozytywnie na satysfakcję pacjentów wynikającą z dostępności do szerszej grupy leków refundowanych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelowania, którego wynikami były koszt oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY) u jednego „uśrednionego” chorego w dożywnym horyzoncie czasowym. Technologią opcjonalną dla olodaterolu (OLOres) był formoterol (FOR), lek z tej samej grupy leków (tj. LABA). Formoterol jest najodpowiedniejszą technologią opcjonalną biorąc pod uwagę kryteria postaci farmaceutycznej, drogi podania, skuteczności, bezpieczeństwa, kosztów stosowania oraz dostępnych dowodów naukowych [6]. W odnalezionych zagranicznych analizach ekonomicznych również stwierdzono, że formoterol jest odpowiednim komparatorem [9,10]. W analizach przedłożonych do *Scottish Medicines Consortium* (SMC) nie przeprowadzono porównania z formoterolem; w ocenie SMC brak porównania z formoterolem jest pewnym ograniczeniem przedłożonych analiz ekonomicznych.

W ramach modelowania przeprowadzono symulację przebiegu choroby u 500 pacjentów z POChP. W modelu uwzględniono stany chorobowe według klasyfikacji stopnia ciężkości POChP: GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4. Pacjent przechodzi pomiędzy stanami zgodnie ze zmianami w ocenie funkcji płuc (parametr trough FEV₁) wyznaczonymi w oparciu o skuteczność leczenia oraz naturalną progresją choroby. W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki analizy klinicznej [7], z której zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych. Do analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego włączono wysokiej jakości randomizowane badania kliniczne (RCT) z dużą liczbą włączonych chorych, co zagwarantowało wysoką jakość uzyskanych wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych.

W analizie klinicznej [7] stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania zaostrzeń POChP, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono występowania zaostrzeń, jako zdarzeń nieróżniących porównywane technologie medyczne. Stwierdzono również brak istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego ogółem, zdarzeń niepożądanych ciężkich oraz rezygnacji udziału w badaniu i rezygnacji z leczenia. W związku z powyższym w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących bezpieczeństwa, jako zdarzeń nieróżniących porównywane technologie medyczne.

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty leków zawierających olodaterol (Striverdi® Respimat®) oraz formoterol. W związku z brakiem różnic istotnych statystycznie w prawdopodobień-

stwie wystąpienia zaostrzeń nie uwzględniono kosztów leczenia zaostrzeń, jako kosztów nieróżniących (tj. nie wpływających na różnice kosztów oraz wyników zdrowotnych). Leczenie chorego na POChP powinno być dostosowane do stopnia obturacji oskrzeli (według parametru FEV₁), liczby zaostrzeń (liczba zaostrzeń w wywiadzie), oceny objawów (w skali CAT) oraz oceny duszności (według zmodyfikowanej skali duszności *British Medical Research Council* mMRC) [11]. W analizie klinicznej ██████████ nie oceniono oceny objawów (w skali CAT) oraz oceny duszności (według zmodyfikowanej skali duszności *British Medical Research Council* mMRC) [7]. W związku z brakiem w analizie klinicznej przeanalizowania wpływu leczenia na oceny objawów (w skali CAT) oraz oceny duszności (według zmodyfikowanej skali duszności *British Medical Research Council* mMRC), w niniejszej analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów innych niż koszty porównywanych technologii medycznych.

W ramach modelowania wyniki zdrowotne zostały oszacowane z wykorzystaniem użyteczności stanów zdrowia. Przyjęto użyteczności wyznaczone w polskim badaniu *Boros 2013* [57], co jest mocną stroną modelowania. Przyjęcie użyteczności wyznaczonych wśród polskich chorych wpływa pozytywnie na wiarygodność oszacowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

Dla porównania OLOres vs FOR przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (w związku z brakiem różnic w wynikach zdrowotnych), której wynikiem był koszt inkrementalny (różnica pomiędzy kosztami stosowania OLOres i FOR w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego).

Zarówno stosowanie olodaterolu (OLOres), jak i formoterolu (FOR) generuje 4,48 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w horyzoncie dożywotnim. Równe wyniki zdrowotne są wynikiem braku różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie (brak różnic został wykazany w analizie klinicznej).

Z perspektywy NFZ w wariacie z RSS stosowanie OLOres generuje o ██████████ mniejsze całkowite koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta. ██████████

W wariacie bez RSS stosowanie OLOres generuje o ██████████ mniejsze całkowite koszty. Z perspektywy NFZ+pacjent w wariacie z RSS stosowanie OLOres generuje o ██████████ wyższe całkowite koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta. ██████████

██████████ w wariacie bez RSS stosowanie OLOres generuje o ██████████ wyższe całkowite koszty. Analiza wrażliwości potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Striverdi® Respimat® zwiększy wachlarz opcji terapeutycznych. Należy przy tym zaznaczyć, iż kluczową rolę w terapii odgrywa podanie leku przez inhalator, przez który lek dystrybuowany jest poprzez usta do płuc [71]. Specjaliści podkreślają, że inhalator Respimat® spełnia wymagania pulmonologów [71]. Ponadto zamiana inhalatora może przynieść za sobą poprawę komfortu życia u wielu pacjentów.

9. ANEKS

9.1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność ekonomiczną stosowania olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji.

Tabela 16.
Strategia wyszukiwania PubMed; analizy ekonomiczne - olodaterol w postaci roztworu do inhalacji

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
Interwencja wnioskowana (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji)		
1.	"olodaterol" [Supplementary Concept]	14
2.	(olodaterol)	42
3.	(olodaterol hydrochloride)	1
4.	(6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one)	1
5.	(6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[2 (4 methoxyphenyl) 1, 1 dimethylethyl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one)	1
6.	(6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 (4 methoxyphenyl) 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one)	0
7.	(Bi 1744 OR Bi 1744 OR Bi-1744)	79
8.	(Bi 1744 CL OR Bi-1744 CL)	44
9.	(olodaterol respimat)	11
10.	(Striverdi® Respimat®)	3
Razem		
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	119

Data ostatniego wyszukiwania 23.03.2015 r.

Tabela 17.
Strategia wyszukiwania Embase; analizy ekonomiczne - olodaterol w postaci roztworu do inhalacji

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
Interwencja wnioskowana (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji)		
1.	'olodaterol'/exp OR olodaterol	144
2.	olodaterol AND hydrochloride	3
3.	'6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2h-1,4-benzoxazin-3(4h)-one'	0
4.	'6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[2 (4 methoxyphenyl) 1, 1 dimethylethyl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one'	0
5.	'6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 (4 methoxyphenyl) 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one'	0
6.	bi AND 1744 OR bi AND 1744 OR 'bi 1744'	68
7.	bi AND 1744 AND cl OR 'bi 1744' AND cl	20
8.	olodaterol AND respimat	38
9.	striverdi AND respimat	8
Razem		
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	189
11.	#10 AND [embase]/lim	180

Data ostatniego wyszukiwania 23.03.2015 r.

Tabela 18.
Strategia wyszukiwania Cochrane; analizy ekonomiczne - olodaterol w postaci roztworu do inhalacji

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
Interwencja wnioskowana (olodaterol w postaci roztworu do inhalacji)		
1.	(olodaterol)	28
2.	(olodaterol hydrochloride)	0
3.	(6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethyl-ethyl)amino)ethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one)	0
4.	(Bi 1744 OR Bi 1744 OR Bi-1744)	6
5.	(Bi 1744 CL OR Bi-1744 CL)	1
6.	(olodaterol respimat)	15
7.	(Striverdi® Respimat®)	0
Razem		
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	32
9.	#8 in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments	7
10.	#8 in TRIALS	25

Przy rekordach: #1-#7 zastosowano: *word variations have been searched*.
 Data ostatniego wyszukiwania 23.03.2015 r.

Tabela 19.
Strategia wyszukiwania w bazie danych CRD i serwisach internetowych: NICE, SBU, NCCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL; analizy ekonomiczne - olodaterol w postaci roztworu do inhalacji

Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Liczba wyników
CRD (ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i>)	(Olodaterol OR Striverdi® Respimat®)	1
NICE (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)	(Olodaterol OR Striverdi® Respimat®)	3
CADTH (ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)	(Olodaterol OR Striverdi® Respimat®)	1
AHRQ (ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)	(Olodaterol OR Striverdi® Respimat®)	0
EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i>)	(Olodaterol OR Striverdi® Respimat®)	5
FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)	(Olodaterol OR Striverdi® Respimat®)	7
INAHTA (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)	(Olodaterol OR Striverdi® Respimat®)	0
SBU (<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>)	(Olodaterol OR Striverdi® Respimat®)	0
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych)	Olodaterol	0
	Striverdi® Respimat®	0

Data ostatniego wyszukiwania 23.03.2015 r.

Tabela 20.
Strategia wyszukiwania w przeglądarce internetowej Google - olodaterol w postaci roztworu do inhalacji

Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Liczba wyników
Wyszukiwarka internetowa <i>Google</i> (https://www.google.pl/)	"Olodaterol" "cost-effectiveness"	2
	"Striverdi® Respimat®" "cost-effectiveness"	2
	"Olodaterol" "cost-effectiveness"	0
	"Striverdi® Respimat®" "cost-effectiveness"	0
	"Olodaterol" "cost-utility"	0
	"Striverdi® Respimat®" "cost-utility"	0
	"Olodaterol" "cost-minimisation"	2
	"Striverdi® Respimat®" "cost-minimisation"	2

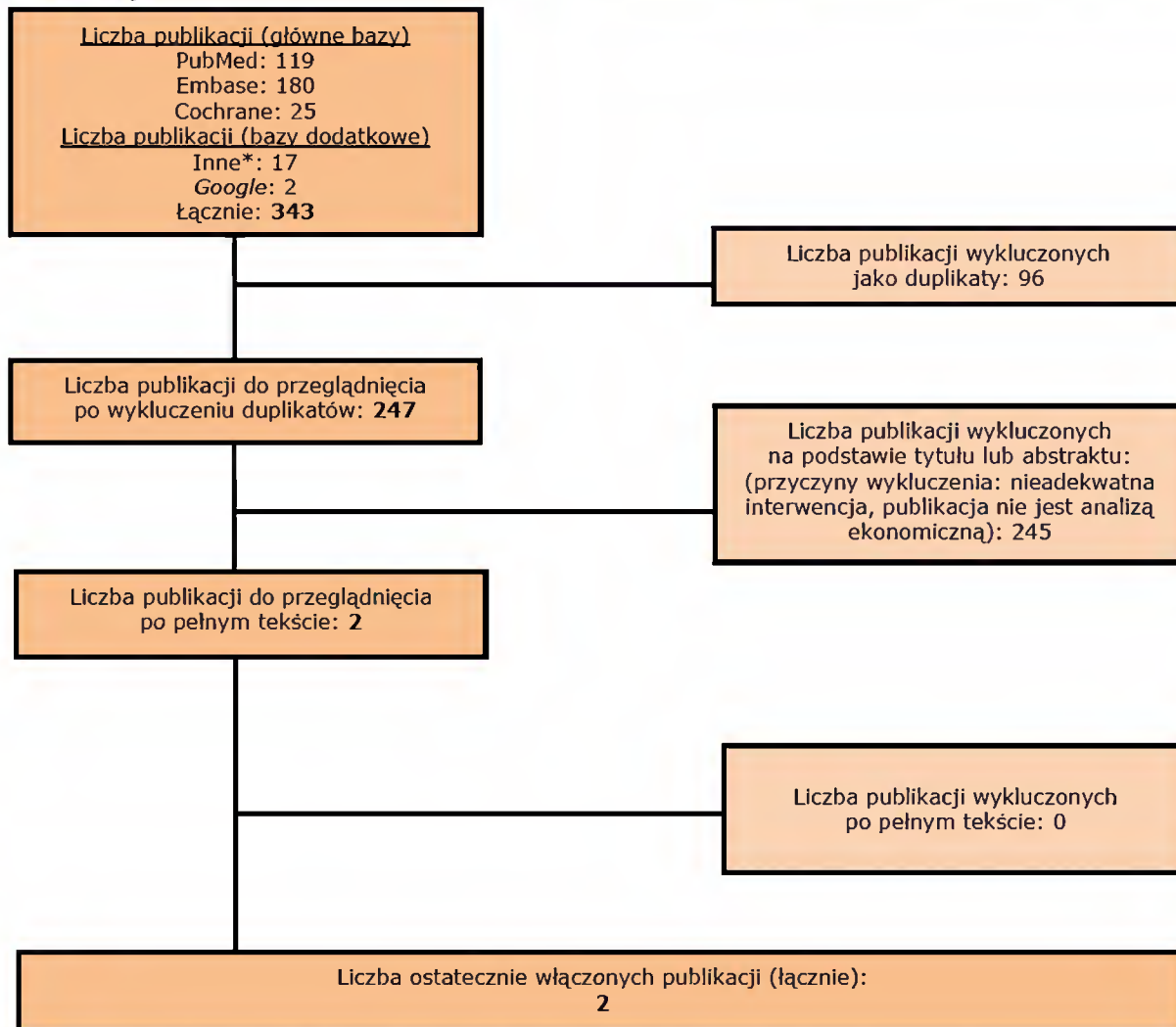
Data ostatniego wyszukiwania 23.03.2015 r.

Celem wyszukiwania był przegląd publikacji przedstawiających wyniki analiz ekonomicznych (analiza koszty-użyteczność, analiza koszty-efektywność, analiza minimalizacji-kosztów, analiza koszty-korzyści). Do przeglądu włączane były analizy ekonomiczne dotyczące olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji, stosowanego u chorych na POChP; nie wprowadzono innych kryteriów wyszukiwania.

Łącznie wyszukano 343 abstrakty. Wyszukane abstrakty zostały przeczytane: na tym etapie zostały wykluczone duplikaty abstraktów (96 abstraktów) oraz abstrakty dotyczące nieadekwatnej interwencji oraz publikacje nie będące analizami ekonomicznymi (245 abstraktów). Wykres 3 (str. 51) przedstawia diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji. Ostatecznie odnaleziono 2 streszczenia analiz ekonomicznych, których opis przedstawia Tabela 21 (str. 52).

9.2. Diagram procesu wyszukiwania publikacji: analizy ekonomiczne

Wykres 3.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji



*Inne bazy: CRD, NICE, CADTH, AHRQ, EMA, FDA, INAHTA, SBU, URPL.

9.3. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Tabela 21.

Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania olodaterolu u chorych na POChP

	SMC 2014 [9]	SMC 2015 [10]
Typ publikacji	Streszczenie raportu HTA, na który składały się: przegląd systematyczny, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet	Streszczenie raportu HTA, na który składały się: przegląd systematyczny, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet
Porównywane technologie medyczne	Olodaterol vs indakaterol	<ul style="list-style-type: none"> • Olodaterol vs indakaterol • Olodaterol vs salmeterol • Olodaterol vs komparator uśredniony (średni ważony udziałami w rynku, koszt salmeterolu, formoterolu i indakaterolu)
Populacja	Chorzy na POChP wymagający stosowania leków rozszerzających oskrzela w leczeniu podtrzymującym	Chorzy na POChP wymagający stosowania leków rozszerzających oskrzela w leczeniu podtrzymującym
Model	Nie podano informacji	Nie podano informacji
Technika analityczna	Analiza minimalizacji kosztów (CMA)	Analiza minimalizacji kosztów (CMA)
Kraj	Szkocja	Szkocja
Waluta	£	£
Perspektywa	NHS Scotland	NHS Scotland
Składowe koszty	Koszty porównywanych leków	Koszty porównywanych leków
Dane dotyczące efektywności klinicznej	Porównanie pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> • Zbiorcza analiza danych z badań 1222.12/14 • Porównanie pośrednie (vs salmeterol)
Horyzont	1 rok	1 rok
Użyteczności	Nie miały zastosowania	Nie miały zastosowania
Śmiertelność	Nie podano informacji	Nie podano informacji
Dyskontowanie	Nie podano informacji	Nie podano informacji
Wyniki	Roczne koszty leków: <ul style="list-style-type: none"> • olodaterol: £321 • Indakaterol: £356 	Roczny koszt olodaterolu jest: <ul style="list-style-type: none"> • mniejszy o £35,41 od salmeterolu • mniejszy o £35,41 od indakaterolu

	SMC 2014 [9]	SMC 2015 [10]
	Różnica kosztów: -£35/rok	<ul style="list-style-type: none"> • mniejszy o £6,69 od komparatora uśrednionego
Analiza wrażliwości	Tak (ocena wpływu kosztów na stabilności wyników)	Nie podano informacji
Uwagi/komentarze w publikacji	Nie przeprowadzono akceptowalnie wiarygodnej analizy ekonomicznej dla porównania z lekami najczęściej stosowanymi w Szkocji: salmeterolem, tiotropium lub formoterolem. Do SMC została przedłożona analiza minimalizacji kosztów dla porównania olodaterol vs salmeterol oraz olodaterol vs komparator uśredniony (średni ważony udziałami w rynku, koszt salmeterolu, formoterolu i indakaterolu); SMC uznało, że w związku z brakiem dowodów naukowych przemawiających za przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów, analizy te nie są wiarygodne (w związku z czym SMC nie podało wyników dla tych porównań).	<p>Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących olodaterol z salmeterolem.</p> <p>Nie przeprowadzono analizy ekonomicznej dla porównania z formoterolem (jednak porównanie z salmeterolem jest odpowiednie).</p>

9.4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności u chorych na POChP

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu u chorych na POChP.

Celem przeglądu systematycznego użyteczności był przegląd publikacji przedstawiających użyteczności u chorych na POChP z uwzględnieniem stanów w modelu służącym przeprowadzeniu obliczeń w niniejszej analizie ekonomicznej (stany w modelu: GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4). Wyszukiwano użyteczności odpowiadające populacji polskich chorych na POChP; nie wprowadzono innych kryteriów wyszukiwania. Diagram opisujący proces selekcji publikacji przedstawiono w rozdziale 9.5, str. 59.

Łącznie wyszukano 1 213 abstraktów. Wyszukane abstrakty zostały przeczytane: na tym etapie zostały wykluczone duplikaty abstraktów oraz abstrakty dotyczące nieadekwatnej interwencji oraz publikacje nie będące analizami ekonomicznymi (łącznie 1 197 abstraktów). Spośród 16 publikacji analizowanych po pełnych tekstach ostatecznie włączona została jedna publikacja *Boros 2012* [57] (analizująca jakość życia chorych na POChP w warunkach polskich).

Tabela 22.
Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed; użyteczności u chorych na POChP

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	Search (((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]) OR COPD[Title/Abstract])) AND ((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	373
5.	Search (utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	28488
4.	Search (("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]) OR COPD[Title/Abstract]	49168
3.	Search COPD[Title/Abstract]	28238
2.	Search "chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]	30269
1.	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	38016

Data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2015 r.

Tabela 23.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane; użyteczności u chorych na POChP

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	2683
#2	chronic obstructive pulmonary disease	6401
#3	COPD	8000
#4	#1 or #2 or #3	10326
#5	utility	11220
#6	utilities	1509
#7	'quality of well-being'	3505
#8	qol	5769
#9	'standard gamble'	523
#10	'time trade-off'	681
#11	tto	92

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#12	'time tradeoff'	66
#13	hui	1171
#14	hui1	0
#15	hui2	24
#16	hui3	66
#17	euroqol	1313
#18	euro qol	94
#19	eq5d	175
#20	eq 5d	1795
#21	#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	22166
#22	#4 and #21	629

Data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2015 r.

Tabela 24.
Strategia wyszukiwania w bazie CRD; użyteczności u chorych na POChP

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	MeSH DESCRIPTOR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive EXPLODE ALL TREES	547
2	((chronic obstructive pulmonary disease)) OR ((copd)) IN DARE, NHSEED, HTA	812
3	((utility OR utilities OR "quality of well-being" OR QoL OR "standard gam-ble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d")) IN DARE, NHSEED, HTA	5762
4	#1 OR #2	887
5	#3 AND #4	111

Data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2015 r.

Tabela 25.
Wyniki wyszukiwania CEAR; użyteczności u chorych na POChP

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	COPD	-
Numer identyfikacyjny artykułu	Stan zdrowia	Użyteczność
2013-01-14776	<i>Control - usual practice in primary care for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,762
2013-01-14776	<i>Intervention - 2 h group-based structured education pulmonary rehabilitation programme (SEPRP) session per week over 8 weeks delivered jointly by a practice nurse and physiotherapist at the practice surgery or nearby venue</i>	0,801
2013-01-11088	<i>Severe exacerbation due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,958
2013-01-11088	<i>Non-severe exacerbation due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,99
2013-01-11088	<i>Very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,74
2013-01-11088	<i>Severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,77
2013-01-11088	<i>Moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,8
2013-01-11088	<i>Mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,82
2013-01-10872	<i>Annual reduction associated with hospital treated exacerbations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,958
2013-01-10872	<i>Annual reduction associated with community treated exacerbations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,99
2013-01-10872	<i>Very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,657
2013-01-10872	<i>Severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,751
2013-01-10861	<i>Hospital treated exacerbations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,958
2013-01-10861	<i>Community treated exacerbations (annual) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,99
2013-01-10861	<i>Very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,657
2013-01-10861	<i>Severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,751

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
2012-01-10197	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients receiving self-management intervention (BELLA-Better Living with Longterm Airways disease) at 6 months</i>	0,68
2012-01-10197	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients receiving self-management intervention (BELLA-Better Living with Longterm Airways disease) at baseline</i>	0,73
2012-01-10197	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients receiving usual care at 6 months</i>	0,57
2012-01-10197	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients receiving usual care at baseline</i>	0,76
2012-01-09940	<i>Major exacerbation (all ages): severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,408
2012-01-09940	<i>Major exacerbation (all ages): moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,447
2012-01-09940	<i>Major exacerbation (all ages): mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,519
2012-01-09940	<i>Minor exacerbation (all ages): severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,475
2012-01-09940	<i>Minor exacerbation (all ages): moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,658
2012-01-09940	<i>Minor exacerbation (all ages): mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,72
2012-01-09940	<i>Chronic stage (all ages): severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,67
2012-01-09940	<i>Chronic stage (all ages): moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,72
2012-01-09940	<i>Chronic stage (all ages): mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,81
2012-01-09940	<i>Canadian adults aged 70-79 years</i>	0,79
2012-01-09940	<i>Canadian adults aged 60-69 years</i>	0,828
2012-01-09940	<i>Canadian adults aged 50-59 years</i>	0,864
2012-01-09940	<i>Canadian adults aged 40-49 years</i>	0,874
2012-01-09908	<i>Belgian patients with very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,604
2012-01-09908	<i>Belgian patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,71
2012-01-09908	<i>Belgian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,749
2012-01-09908	<i>UK patients with very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,647
2012-01-09908	<i>UK patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,75
2012-01-09908	<i>UK patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,787
2012-01-09815	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in control group</i>	0,59
2012-01-09815	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in telerehabilitation group</i>	0,59
2012-01-09496	<i>Post lung transplantation due to chronic obstructive pulmonary disease</i>	0,8
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: post lung volume reduction surgery</i>	0,71
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: stage IV</i>	0,615
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: stage III</i>	0,721
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with severe exacerbation: stage II</i>	0,759
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: post lung volume reduction surgery</i>	0,731
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: stage IV</i>	0,634
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: stage III</i>	0,731
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: stage II</i>	0,77

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with mild exacerbation: post lung volume reduction surgery</i>	0,747
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with mild exacerbation: stage IV</i>	0,647
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with mild exacerbation: stage III</i>	0,747
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with mild exacerbation: stage II</i>	0,787
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with mild exacerbation: stage I</i>	0,837
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation: post lung volume reduction surgery</i>	0,75
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation: stage IV</i>	0,65
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation: stage III</i>	0,75
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation: stage II</i>	0,79
2012-01-09496	<i>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation: stage I</i>	0,84
2012-01-08977	<i>Hospital exacerbation</i>	0,958
2012-01-08977	<i>Community treated exacerbation</i>	0,99
2012-01-08977	<i>Very severe COPD</i>	0,657
2012-01-08977	<i>Severe COPD</i>	0,751
2011-01-08391	<i>Very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,5493
2011-01-08391	<i>Severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,7481
2011-01-08391	<i>Moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,7551
2011-01-08391	<i>Mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</i>	0,8971
2011-01-08203	<i>Lung cancer</i>	0,5
2011-01-08203	<i>Very severe COPD</i>	0,5493
2011-01-08203	<i>Severe COPD</i>	0,7481
2011-01-08203	<i>Moderate COPD</i>	0,7551
2011-01-08203	<i>Mild COPD</i>	0,8971
2011-01-08169	<i>Severe exacerbation very severe COPD</i>	0,408
2011-01-08169	<i>Mild/moderate exacerbation of very severe COPD</i>	0,475
2011-01-08169	<i>Very severe COPD</i>	0,67
2011-01-08169	<i>Severe exacerbation severe COPD</i>	0,447
2011-01-08169	<i>Mild/moderate exacerbation severe COPD</i>	0,658
2011-01-08169	<i>Severe COPD</i>	0,72
2011-01-08034	<i>Very severe COPD without exacerbation</i>	0,74
2011-01-08034	<i>Severe COPD without exacerbation</i>	0,77
2011-01-08034	<i>Moderate COPD without exacerbation</i>	0,8
2011-01-08034	<i>Mild COPD without exacerbation</i>	0,82
2011-01-07930	<i>Unstable COPD patients, GOLD 4</i>	0,5357
2011-01-07930	<i>Unstable COPD patients, GOLD 3</i>	0,7261
2011-01-07930	<i>Unstable COPD patients, GOLD 2</i>	0,7364
2011-01-07930	<i>Unstable COPD patients, GOLD 1</i>	0,8951
2011-01-07930	<i>Stable COPD patients (I.e. exacerbation-free during a one-year iteration) GOLD 4</i>	0,5493
2011-01-07930	<i>Stable COPD patients (I.e. exacerbation-free during a one-year iteration) GOLD 3</i>	0,7481
2011-01-07930	<i>Stable COPD patients (I.e. exacerbation-free during a one-year iteration) GOLD 2</i>	0,7511
2011-01-07930	<i>Stable COPD patients (I.e. exacerbation-free during a one-year iteration) GOLD 1</i>	0,8971
2011-01-07581	<i>Month 12 chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with usual care</i>	0,431
2011-01-07581	<i>Month 6 chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with usual care</i>	0,416
2011-01-07581	<i>Baseline chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with usual care</i>	0,485
2011-01-07581	<i>Month 12 chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with education and self-management</i>	0,499
2011-01-07581	<i>Month 6 chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with education and self-management</i>	0,501

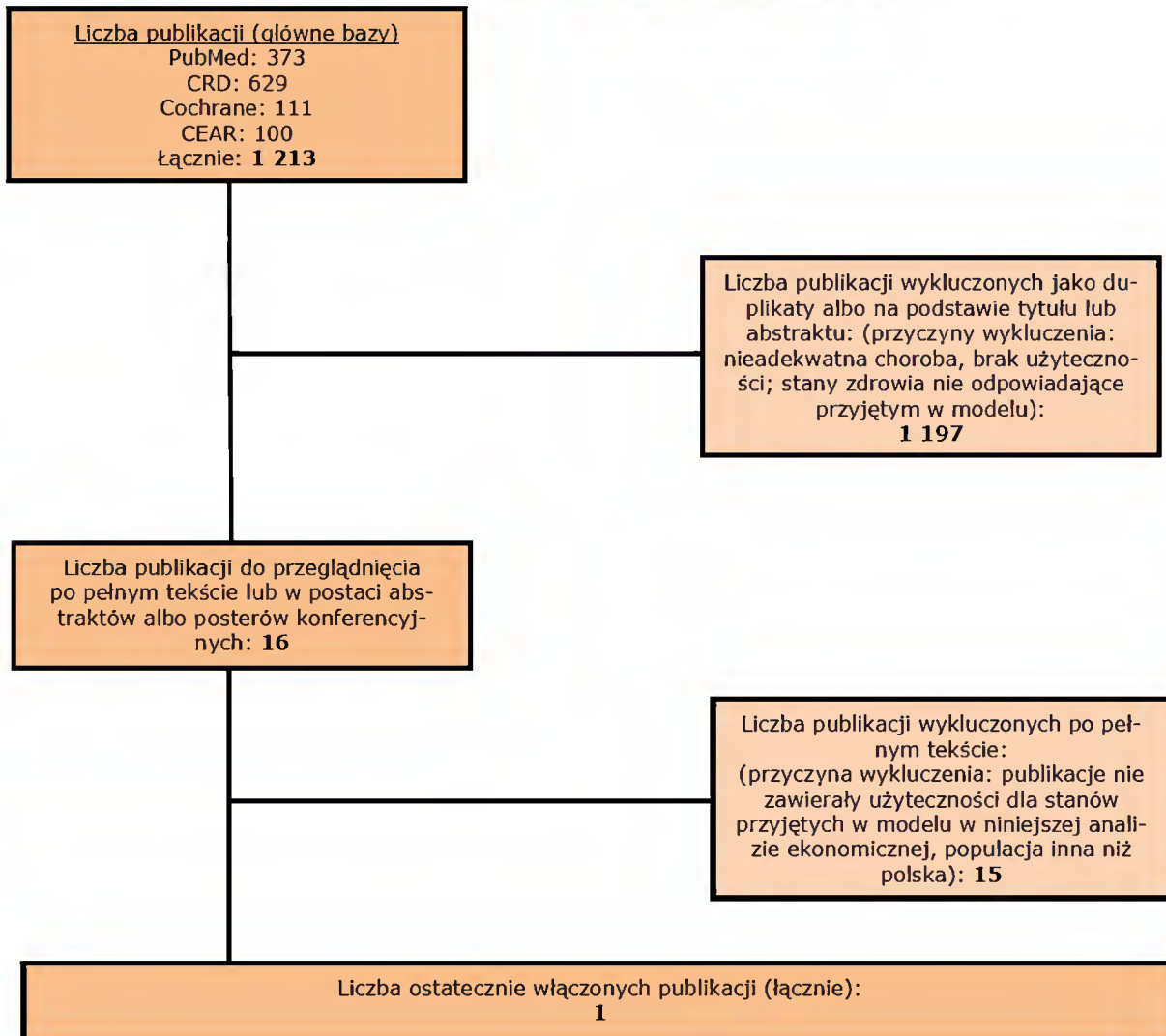
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
2011-01-07581	<i>Baseline chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with education and self-management</i>	0,465
2010-01-06798	<i>Very severe COPD</i>	0,5493
2010-01-06798	<i>Severe COPD</i>	0,7481
2010-01-06798	<i>Moderate COPD</i>	0,7551

Data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2015 r.

9.5. Diagram procesu wyszukiwania publikacji: użyteczności u chorych na POChP

Wykres 4.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności dla chorych na POChP



9.6. Charakterystyka publikacji opisujących użyteczności

Tabela 26.
Zidentyfikowane użyteczności stanów zdrowia u chorych na POChP

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)	Powód nieuwzględnienia w analizie podstawowej
Chen 2014	Zbadanie różnicy dwóch metod badania użyteczności (EQ-5D i SF-6D) u chorych na POChP oraz pomoc w wyborze odpowiedniego narzędzia dla tej grupy chorych.	Użyto testu Mann-Whitey'a, t- testu, testu Kruskala-Wallisa, współczynnika korelacji Pearsona oraz ANOVA w celu porównania metod.	154 chorych na POChP w wieku 50 lat i więcej. Kraj przeprowadzenia badania: Chiny.	0,686 dla stanu <i>severe</i> (GOLD III) 0,565 dla stanu <i>very severe</i> (GOLD IV)	Brak danych dla Polski
Hong 2015	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem poprzez kwestionariusz EQ-5D oraz stopnia niedrożności dróg oddechowych ludności Korei przy użyciu danych z Korea National Health and Nutritional Examination Survey.	Analiza przekrojowa badająca chorych na POChP oraz grupę kontrolną. Użyto biotowego modelu regresji ocenzonej w celu czynników wpływających na EQ-5D wśród chorych na POChP.	2356 badanych w tym 1178 chorych na POChP i 1178 z grupy kontrolnej. Kraj przeprowadzenia badania: Korea Południowa.	0,90 dla stanu <i>mild</i> (GOLD I) 0,89 dla stanu <i>moderate</i> (GOLD II) 0,84 dla stanu <i>severe</i> (GOLD III)	Brak danych dla Polski
Miravitlles 2014	Oszacowanie użyteczności dla hiszpańskich pacjentów chorych na POChP poprzez różne klasyfikacje: GOLD 2007, GOLD 2013, GesEPOC 2012, oraz BODEx index.	Wieloośrodkowe, obserwacyjne badania przekrojowe.	346 chorych na POChP w wieku 40 lat i więcej. Kraj przeprowadzenia badania: Hiszpania.	0,96 dla GOLD A 0,80 dla GOLD B 0,88 dla GOLD C 0,66 dla GOLD D	Brak danych dla Polski
Miravitlles 2015	Określenie czynników demograficznych i klinicznych znacząco wpływających na użyteczność wśród chorych na POChP.	Wieloośrodkowe obserwacyjne badanie przekrojowe. Regresja jedno- oraz wieloczynnikowa.	346 chorych na POChP w wieku 40 lat i więcej. Kraj przeprowadzenia badania: Hiszpania.	0,87 dla GOLD II 0,8 dla GOLD III 0,66 dla GOLD IV	Brak danych dla Polski
Boland 2014	Analiza związku klasyfikacji do grup GOLD ABCD z kosztami i jakością życia; porównanie ze stopniami klasyfikacji GOLD 1234.	Wielopoziomowe badanie przekrojowe wśród pacjentów ze zdiagnozowanym POChP, przy uwzględnieniu kosztów oraz ogólnej jakości życia.	661 chorych na POChP. Kraj przeprowadzenia badania: Holandia.	0,81 dla GOLD A 0,62 dla GOLD B 0,76 dla GOLD C 0,64 dla GOLD D	Brak danych dla Polski

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)	Powód nieuwzględnienia w analizie podstawowej
Boros 2012	Oszacowanie jakości życia u pacjentów ze zdiagnozowanym POChP.	Badanie przekrojowe w dużej grupie chorych na POChP. Wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.	9310 (dane do kwestionariusza uzyskane od 8537 osób) chorych na POChP. Kraj przeprowadzenia badania: Polska.	0,7304 dla <i>mild</i> (GOLD I) 0,6265 dla <i>moderate</i> (GOLD II) 0,4456 dla <i>severe</i> (GOLD III) 0,3205 dla <i>very severe</i> (GOLD IV)	Uwzględniono w analizie
Fletcher 2011	Analiza personalnego, ekonomicznego oraz społecznego obciążenia POChP wśród chorych z kilku krajów.	Przekrojowe badanie pacjentów z Brazylii, Chin, Niemiec, Turcji, USA oraz Wielkiej Brytanii.	2426 chorych na POChP z Brazylii, Chin, Niemiec, Turcji, USA oraz Wielkiej Brytanii, w wieku 45-67 lat.	0,836 dla <i>mild</i> (GOLD I) 0,579 dla <i>moderate</i> (GOLD II) 0,409 dla <i>severe</i> (GOLD III)	Brak danych dla Polski
Lin 2014	Zbadanie jakości życia (EQ-5D oraz PROMIS-43) u pacjentów ze zdiagnozowanym POChP oraz określenie tych wymiarów zdrowotnej jakości życia, które różnią się, bądź nie, czynnością płuc.	Wieloośrodkowe badanie pacjentów. Wykorzystano kwestionariusze EQ-5D, PROMIS-43 oraz przeprowadzono badania wydolności płuc.	670 pacjentów chorych na POChP. Kraj przeprowadzenia badania: USA.	0,81 dla GOLD I 0,81 dla GOLD II 0,76 dla GOLD III 0,74 dla GOLD IV	Brak danych dla Polski
Petrillo 2011	Przeгляд użyteczności stanów zdrowia u chorych na POChP	Przeszukiwanie baz PubMed oraz EMBASE.	Chorzy na POChP	(przeгляд użyteczności)	Przeгляд użyteczności
Pickard 2008	Przeгляд systematyczny jakości życia u chorych na POChP.	Badania oceniające użyteczność za pomocą kwestionariusza EQ-5D.	Pacjenci chorzy na POChP, Wielka Brytania oraz USA.	0,74 dla GOLD I 0,74 dla GOLD II 0,69 dla GOLD III 0,64 dla GOLD IV	Brak danych dla Polski
Pickard 2011	Porównanie specyficznych dla choroby narzędzi oceny jakości życia: SRGQ i ogólnych narzędzi takich jak EQ-5D czy SF-36.	Wykorzystano ogólne kwestionariusze EQ-5D i SF-36 oraz kwestionariusz SRGQ wśród chorych na POChP.	120 chorych na POChP. Kraj przeprowadzenia badania: USA.	0,73 dla GOLD I 0,59 dla GOLD II 0,63 dla GOLD III 0,63 dla GOLD IV	Brak danych dla Polski
Punekar 2007	Przekrojowe badanie zdrowotnej jakości życia.	Badanie za pomocą kwestionariusza EQ-5D.	2703 chorych na POChP oraz lekarzy, Francja, Hiszpania, Niemcy, Włochy, Wielka Brytania oraz USA	0,77 dla GOLD I 0,68 dla GOLD II 0,62 dla GOLD III oraz dla leczenia specjalistycznego 0,68 dla GOLD I 0,72 dla GOLD II 0,64 dla GOLD III	Brak danych dla Polski
Rutten- van Molken 2006	Ocena własności rozróżnienia kwestionariusz EQ-5D w od-	Badanie EQ-5D VAS, EQ-5D oraz SRGQ.	1235 pacjentów (chorzy na POChP oraz grupa kontrolna) z 13 krajów: USA, Czechy, Hiszpania, Dania,	0,787 dla <i>moderate</i> (GOLD II) 0,75 dla <i>severe</i> (GOLD III) 0,647 dla <i>very severe</i> (GOLD IV)	Brak danych jedynie dla Polski

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)	Powód nieuwzględnienia w analizie podstawowej
Solem 2013	niesieniu do stanów chorobowych POChP w wielonarodowym badaniu. Analiza wpływu zaostreżeń średnich oraz ciężkich na zdrowotną jakość życia oraz wydajność pracy chorych na POChP w stopniu zaawansowanym (stopień ciężkości severe albo very severe).	Badanie jakości życia za pomocą EQ-5D i SRGQ. Badanie efektywności pracy oraz zmniejszenia aktywności.	Niemcy, Polska, Holandia, Francja, Włochy, Australia, Belgia, Węgry, Rosja. 314 chorych, wieku 40 i więcej lat, na ciężki (190) oraz bardzo ciężki (124) stopień zaawansowania POChP. Kraj przeprowadzenia badania: USA.	0,707 dla severe (GOLD III) 0,623 dla very severe (GOLD IV)	Brak danych dla Polski
Stahl 2005	Oszacowanie związku pomiędzy jakością życia oraz stopniem ciężkości choroby.	W badaniu użyto kwestionariuszy EQ-5D, SF-36 oraz SRGQ.	168 chorych na POChP. Kraj przeprowadzenia badania: Szwecja.	0,84 dla GOLD I 0,73 dla GOLD II 0,74 dla GOLD II 0,52 dla GOLD IV	Brak danych dla Polski
Szende 2009	Analiza różnic pomiędzy miarami użyteczności przy użyciu miar EQ-5D oraz SF-6D.	Dwa badania przekrojowe: chorzy na astmę w Węgrzech oraz chorzy na POChP w Szwecji.	176 chorych na POChP. Kraj przeprowadzenia badania: Szwecja.	0,85 dla mild (GOLD I) 0,73 dla moderate (GOLD II) 0,74 dla severe (GOLD III) 0,53 dla very severe (GOLD IV)	Brak danych dla Polski

9.7. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)

Tabela 27
 Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (według danych Głównego Urzędu Statystycznego)

Prawdopodobieństwo zgonu roczne					
Wiek	kobieta	mężczyzna	Wiek	kobieta	mężczyzna
0	0,004180	0,004960	51	0,003040	0,008050
1	0,000260	0,000270	52	0,003370	0,008870
2	0,000190	0,000220	53	0,003740	0,009760
3	0,000130	0,000170	54	0,004150	0,010700
4	0,000100	0,000140	55	0,004580	0,011700
5	0,000090	0,000120	56	0,005050	0,012770
6	0,000080	0,000110	57	0,005560	0,013900
7	0,000080	0,000110	58	0,006100	0,015090
8	0,000080	0,000110	59	0,006680	0,016350
9	0,000090	0,000110	60	0,007290	0,017680
10	0,000100	0,000120	61	0,007940	0,019060
11	0,000110	0,000130	62	0,008630	0,020500
12	0,000130	0,000150	63	0,009350	0,022000
13	0,000150	0,000180	64	0,010110	0,023550
14	0,000180	0,000240	65	0,010910	0,025170
15	0,000210	0,000330	66	0,011760	0,026860
16	0,000230	0,000470	67	0,012670	0,028650
17	0,000250	0,000650	68	0,013650	0,030560
18	0,000260	0,000800	69	0,014730	0,032620
19	0,000250	0,000910	70	0,015950	0,034890
20	0,000240	0,000970	71	0,017350	0,037410
21	0,000230	0,000990	72	0,018990	0,040220
22	0,000220	0,001000	73	0,020940	0,043370
23	0,000220	0,001010	74	0,023270	0,046890
24	0,000220	0,001010	75	0,026040	0,050840
25	0,000230	0,001020	76	0,029330	0,055230
26	0,000240	0,001030	77	0,033170	0,060080
27	0,000260	0,001050	78	0,037600	0,065420
28	0,000270	0,001080	79	0,042660	0,071240
29	0,000300	0,001130	80	0,048330	0,077550
30	0,000320	0,001180	81	0,054620	0,084360
31	0,000340	0,001240	82	0,061540	0,091660
32	0,000370	0,001320	83	0,069080	0,099490
33	0,000410	0,001420	84	0,077250	0,107850
34	0,000450	0,001540	85	0,086070	0,116780
35	0,000500	0,001680	86	0,095600	0,126330
36	0,000550	0,001850	87	0,105850	0,136500

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu roczne				
	kobieta	mężczyzna	Wiek	kobieta	mężczyzna
37	0,000610	0,002030	88	0,116900	0,147370
38	0,000690	0,002240	89	0,128830	0,158990
39	0,000770	0,002470	90	0,141570	0,171310
40	0,000860	0,002720	91	0,155450	0,184560
41	0,000970	0,002990	92	0,170240	0,198570
42	0,001090	0,003290	93	0,185970	0,213360
43	0,001220	0,003620	94	0,202620	0,228900
44	0,001380	0,003990	95	0,220190	0,245220
45	0,001550	0,004400	96	0,238680	0,262280
46	0,001740	0,004860	97	0,258050	0,280080
47	0,001950	0,005370	98	0,278290	0,298600
48	0,002190	0,005950	99	0,299360	0,317810
49	0,002440	0,006590	100	0,321200	0,337680
50	0,002730	0,007290	-	-	-

Tabela sporządzona na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego: Tablice trwania życia 1990-2013. [42]

9.8. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

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 oraz wyrobów medycznych [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 Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN [30].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 119 577 PLN/QALY (3 x 39 859 PLN).

9.9. Dane dotyczące skuteczności przyjęte w modelu: wariant minimalny

Tabela 28.
 Wartości zmiany *trough* FEV₁ przyjęte w modelu dla porównania OLOres vs FOR; wariant minimalny

Badanie	Technologia medyczna	N ¹	Średnia ¹ [L] (SE)	SD ¹	WMD (95% CI) ¹	Wartość przyjęta w analizie ekonomicznej	
						Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej [L] ²	SD ³
Po 12 tygodniach							
1222.13	OLOres	220	0,056 (0,014)	0,21	0,00743 (-0,02; 0,03) różnica nie istotna statystycznie	OLOres, FOR = 0,018	OLOres, FOR = 0,20
	FOR	215	0,033 (0,015)	0,22			
1222.14	OLOres	229	0,018 (0,013)	0,20			
	FOR	229	0,024 (0,014)	0,21			
Po 24 tygodniach							
1222.13	OLOres	220	0,021 (0,015)	0,22	0,00254 (-0,03; 0,03) różnica nie istotna statystycznie	OLOres, FOR = -0,003	OLOres, FOR = 0,21
	FOR	215	-0,002 (0,015)	0,21			
1222.14	OLOres	229	-0,003 (0,014)	0,21			
	FOR	229	0,013 (0,014)	0,21			
Po 48 tygodniach							
1222.13	OLOres	220	0,003 (0,015)	0,22	0,00848 (-0,02; 0,04) różnica nie istotna statystycznie	OLOres, FOR = -0,024	OLOres, FOR = 0,21
	FOR	215	-0,006 (0,015)	0,21			
1222.14	OLOres	229	-0,016 (0,014)	0,21			
	FOR	229	-0,024 (0,014)	0,21			

¹ na podstawie analizy klinicznej [7];

² najmniejsza z wartości spośród wszystkich grup w danym okresie czasu;

³ wartość odpowiadająca wybranej wartości minimalnej.

9.10. Dane dotyczące skuteczności przyjęte w modelu: wariant maksymalny

Tabela 29.
 Wartości zmiany *trough* FEV₁ przyjęte w modelu dla porównania OLOres vs FOR; wariant maksymalny

Badanie	Technologia medyczna	N ¹	Średnia ¹ [L] (SE)	SD ¹	WMD (95% CI) ¹	Wartość przyjęta w analizie ekonomicznej	
						Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej [L] ²	SD ³
Po 12 tygodniach							
1222.13	OLOres	220	0,056 (0,014)	0,21	0,00743 (-0,02; 0,03) różnica nie istotna statystycznie	OLOres, FOR = 0,056	OLOres, FOR = 0,21
	FOR	215	0,033 (0,015)	0,22			
1222.14	OLOres	229	0,018 (0,013)	0,20			
	FOR	229	0,024 (0,014)	0,21			
Po 24 tygodniach							
1222.13	OLOres	220	0,021 (0,015)	0,22	0,00254 (-0,03; 0,03) różnica nie istotna statystycznie	OLOres, FOR = 0,021	OLOres, FOR = 0,22
	FOR	215	-0,002 (0,015)	0,21			
1222.14	OLOres	229	-0,003 (0,014)	0,21			
	FOR	229	0,013 (0,014)	0,21			
Po 48 tygodniach							
1222.13	OLOres	220	0,003 (0,015)	0,22	0,00848 (-0,02; 0,04) różnica nie istotna statystycznie	OLOres, FOR = 0,003	OLOres, FOR = 0,22
	FOR	215	-0,006 (0,015)	0,21			
1222.14	OLOres	229	-0,016 (0,014)	0,21			
	FOR	229	-0,024 (0,014)	0,21			

¹ na podstawie analizy klinicznej [7];

² największa z wartości spośród wszystkich grup w danym okresie czasu;

³ wartość odpowiadająca wybranej wartości maksymalnej.

9.11. Zestawienie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Tabela 30.
Zestawienie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Stopień ciężkości POChP /stan modelu	Użyteczności: analiza podstawowa ¹	Analiza wrażliwości: wariant maksymalny użyteczności ²	Analiza wrażliwości: wariant minimalny użyteczności ³
GOLD 1	0,7304	0,90	0,680
GOLD 2	0,6265	0,89	0,579
GOLD 3	0,4456	0,84	0,409
GOLD 4	0,3205	0,74	0,520

¹ na podstawie polskiego badania *Boros 2012* [57];

² wartości minimalne spośród użyteczności dla danego stanu modelu, z wyłączeniem użyteczności z analizy podstawowej (w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności; zobacz Tabela 26, str. 60);

³ wartości maksymalne spośród użyteczności dla danego stanu modelu, z wyłączeniem użyteczności z analizy podstawowej (w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności; zobacz Tabela 26, str. 60).

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Uzasadnienie wyboru technologii opcjonalnej (formoterol)	13
Tabela 2. Stopnie zaawansowania obturacji oskrzeli w POChP według klasyfikacji GOLD	17
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań klinicznych 1222.13 oraz 1222.14 (OLOres, FOR).....	21
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu	22
Tabela 5. Wartości zmiany <i>trough</i> FEV ₁ przyjęte w modelu dla porównania OLOres vs FOR.....	23
Tabela 6 Współczynniki regresji pozwalającej wyznaczyć wartość FEV ₁ należną w zależności od płci, wieku i wzrostu, w populacji zdrowej.....	24
Tabela 7 Kwartalne prawdopodobieństwo zgonu z powodu POChP	25
Tabela 8. Średni koszt za DDD formoterolu	28
Tabela 9. Wyznaczenie ceny detalicznej brutto, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Striverdi® Respimat®	29
Tabela 10. Przyjęte w modelu użyteczności stanów zdrowia - populacja chorych na POChP	32
Tabela 11. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem przyjętych zakresów zmienności, dla porównania OLOres vs FOR.....	34
Tabela 12. Zestawienie szczegółowych wyników zdrowotnych w podziale na stany modelu, porównanie OLOres vs FOR.....	37
Tabela 13. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie OLOres vs FOR dla horyzontu dożywnotnego.....	38
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości, porównanie OLOres vs FOR, wariant bez RSS.....	41
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości, porównanie OLOres vs FOR, wariant z RSS.....	42
Tabela 16. Strategia wyszukiwania PubMed; analizy ekonomiczne - olodaterol w postaci roztworu do inhalacji.....	48
Tabela 17. Strategia wyszukiwania Embase; analizy ekonomiczne - olodaterol w postaci roztworu do inhalacji.....	48
Tabela 18. Strategia wyszukiwania Cochrane; analizy ekonomiczne - olodaterol w postaci roztworu do inhalacji	49
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie danych CRD i serwisach internetowych: NICE, SBU, NCCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL; analizy ekonomiczne - olodaterol w postaci roztworu do inhalacji.....	49
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w przeglądarce internetowej Google - olodaterol w postaci roztworu do inhalacji.....	50
Tabela 21. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania olodaterolu u chorych na POChP.....	52
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed; użyteczności u chorych na POChP.....	54
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane; użyteczności u chorych na POChP.....	54
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie CRD; użyteczności u chorych na POChP.....	55
Tabela 25. Wyniki wyszukiwania CEAR; użyteczności u chorych na POChP.....	55
Tabela 26. Zidentyfikowane użyteczności stanów zdrowia u chorych na POChP.....	60
Tabela 27 Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (według danych Głównego Urzędu Statystycznego).....	63

Tabela 28. Wartości zmiany <i>trough</i> FEV₁ przyjęte w modelu dla porównania OLOres vs FOR; wariant minimalny.....	65
Tabela 29. Wartości zmiany <i>trough</i> FEV₁ przyjęte w modelu dla porównania OLOres vs FOR; wariant maksymalny	66
Tabela 30. Zestawienie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	67

11. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS	44
Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS	45
Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji	51
Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności dla chorych na POChP	59

12. PIŚMIENNICTWO

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696. z późn. zmianami.
2. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zmianami.
3. 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.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. Dostęp http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf, data dostępu 21.05.2015 r.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Striverdi® Respimat®. Materiały udostępnione przez podmiot odpowiedzialny.
6. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi® Respimat®), jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, lipiec 2015 r. Praca niepublikowana.
7. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla olodaterolu w postaci roztworu do inhalacji (Striverdi® Respimat®) jako leku rozszerzającego oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, lipiec 2015 r. Praca niepublikowana.
8. ██████████ Produkt leczniczy Striverdi® Respimat® (olodaterol) stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza wpływu na budżet płatnika. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, lipiec 2015 r. Praca niepublikowana.
9. SMC Advice, 974/14 Full submission. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.8_-_August_2014_olodaterol_Striverdi_Respimat_FINAL_June_2014_for_website.pdf, Published: 11/08/2014. Data dostępu 13.04.2015 r.
10. SMC Advice, 974/14. Resubmission http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/olodaterol_respimat_striverdi_respimat_resubmission_final_dec_2014_for_website.pdf, Published: 12/01/2015. Data dostępu 13.04.2015 r.
11. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergorol. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015). Dostępne online pod adresem: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf. Data dostępu: 13.04.2015 r.
13. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, Salvo MC. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:697-714.
14. Raport ClinicalTrials.gov do badania 1222.13 (NCT00793624): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00793624> (wyniki badania). Data dostępu: 21.05.2015 r.
15. Raport Boehringer Ingelheim Trial No.: 1222.13 http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.13_U10-3194-01-DS.pdf. Data dostępu 21.05.2015 r.

16. Raport ClinicalTrials.gov do badania 1222.14 (NCT00796653): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796653> (wyniki badania). Data dostępu 21.05.2015 r.
17. Raport Boehringer Ingelheim Trial No.: 1222.14 - http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/results/1222/1222.14_U10-3195-01-DS.pdf Data dostępu 21.05.2015 r.
18. Koch A, Paggiaro P, Hamilton A i wsp. Symptomatic benefit of olodaterol QD delivered via Respimat® vs placebo and formoterol BID in patients with COPD: Combined analysis from two 48week studies. Thorax 2013 68 SUPPL. 3 (A180A181).
19. Koch A , Pizzichini E , Hamilton A i wsp. Lung function efficacy of olodaterol qd delivered via respimat® vs placebo and formoterol bid in patients with COPD: two 48-week studies [Abstract]. Respirology (Carlton, Vic.), 2014, 19(Suppl 2), 120 [TP 184].
20. Buhl R , Maltais F, Abrahams R i wsp. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). ERJ January 8, 2015 ERJ-01360-2014.
21. Suplement do publikacji Buhl 2015. [data on file]
22. [REDACTED]
23. [REDACTED]
24. Raport ClinicalTrials.gov do badania 1237.5 (NCT01431274) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01431274> (protokół badania; brak wyników) Data dostępu marzec 2015 r.
25. Raport ClinicalTrials.gov do badania 1237.6 (NCT01431287) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01431287> (protokół badania; brak wyników) Data dostępu marzec 2015 r.
26. Buhl R , Abrahams R , Bjermer L i wsp. Safety of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination via the respimat in chronic obstructive pulmonary disease in two 1-year studies. Thorax, 2014, 69, A189.
27. Buhl R, Derom E, Ferguson G i wsp. Oncedaily tiotropium and olodaterol fixeddose combination via the Respimat® improves outcomes versus monocomponents in copd in two 1year studies. Thorax 2014 69 SUPPL. 2 (A188A189).
28. Buhl R, Abrahams R, Bjermer L i wsp. Pooled safety analysis of oncedaily tiotropium and olodaterol fixeddose combination via the respimat in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Two 1year studies. Chest 2014 146:4 MEETING ABSTRACT.
29. U Cochrane Handbook. Obtaining standard deviations from standard errors and confidence intervals for group means http://handbook.cochrane.org/chapter_7/7_7_3_2_obtaining_standard_deviations_from_standard_errors_and.htm. Data dostępu 11.05.2015 r.
30. 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 11.05.2015 r.
31. Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, Peters L, Neidhardt K, Gantner T. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. Respir Med. 2011 Nov; 105(11): 1635-47.
32. Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, Malcolm B, Radwan A, Keyzor I. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. Appl Health Econ Health Policy. 2013 Jun; 11(3): 259-74.
33. Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. Eur Respir J, 2004 Mar; 23(3): 456-63.
34. Gore CJ, Crockett AJ, Pederson DG, Booth ML, Bauman A, Owen N. Spirometric standards for healthy adult lifetime nonsmokers in Australia. Eur Respir J. 1995 May;8(5):773-82.
35. Brändli O, Schindler C, Künzli N, Keller R, Perruchoud AP. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. Thorax. 1996 Mar;51(3):277-83.

36. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Jan;159(1):179-87.
37. Gutierrez C, Ghezzi RH, Abboud RT, Cosio MG, Dill JR, Martin RR, McCarthy DS, Morse JL, Zamel N. Reference values of pulmonary function tests for Canadian Caucasians. *Can Respir J.* 2004 Sep;11(6):414-24.
38. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, Rosenthal M, Corey M, Lebecque P, Cole TJ. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Feb 1;177(3):253-60. Epub 2007 Nov 15.
39. Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman K, Cowie R, FitzGerald MJ, Aaron S, Marciniuk DD, Maltais F, O'Donnell DE, Goldstein R, Sin D; LHCE study investigators. Canadian prediction equations of spirometric lung function for Caucasian adults 20 to 90 years of age: results from the Canadian Obstructive Lung Disease (COLD) study and the Lung Health Canadian Environment (LHCE) study. *Can Respir J.* 2011 Nov-Dec;18(6):321-6.
40. Rutten-van Mölken M, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ (2007)* 8: 123–135.
41. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala J, Masa F, Vereza H, Murio C, Ros F, Vidal R. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* May 2004; 59(5): 387–395.
42. Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Tablice trwania życia 1990-2013. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=lifetables1990-2013.zip&sys=trwanie>. Data dostępu 13.05.2015 r.
43. GŁÓWNY URZĄD STATYSTYCZNY URZĄD. STATYSTYCZNY W KRAKOWIE. Zdrowie dzieci i młodzieży w Polsce w 2009 r. *Studia i analizy statystyczne.* Kraków 2011. ISBN 978-83-7403-212-4.
44. GŁÓWNY URZĄD STATYSTYCZNY. Stan zdrowia ludności polski w 2009 r. Warszawa 2011. ISBN 978-83-7027-468-9.
45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27).
46. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. *Dz.U.* 2014 poz. 1220.
47. Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, Catapano G, Contini P, Mattei A, Puglisi G, Santoiemma L, Stanziola A. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip Respir Med.* 2014 Nov 22;9(1):60.
48. Bryant J, McDonald VM, Boyes A, Sanson-Fisher R, Paul C, Melville J. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res.* 2013; 14(1): 109.
49. Wiśniewski D, Porzezińska M, Gruchała-Niedoszytko M, Niedoszytko M, Słomiński JM, Jassem E. Factors influencing adherence to treatment in COPD patients and its relationship with disease exacerbations. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(2):96-104.
50. Rolnick S, Pawloski P, Hedblom B, Asche S, Bruzek R. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res.* 2013 Jun;11(2):54-65.
51. Corden Z, Bosley C, Rees P, Cochrane G. Home nebulized therapy for patients with COPD: patient compliance with treatment and its relation to quality of life. *Chest.* 1997 Nov 5;112(5):1278-82.
52. Chen J, Wong CK, McGhee SM, Pang PK, Yu WC. A comparison between the EQ-5D and the SF-6D in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PLoS One.* 2014 Nov 7;9(11):e112389. doi: 10.1371/journal.pone.0112389. eCollection 2014.
53. Hong JY, Kim SY, Chung KS, Kim EY, Jung JY, Park MS, Kang YA, Kim SK, Chang J, Kim YS. Factors associated with the quality of life of Korean COPD patients as measured by the EQ-5D. *Qual Life Res.* 2015 Apr 5.

54. Miravittles M, Huerta A, Fernández-Villar JA, Alcázar B, Villa G, Forné C, Cuesta M, Crespo C, García-Río F. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Sep 5;12:120. doi: 10.1186/s12955-014-0120-5.
55. Miravittles M, Huerta A, Valle M, García-Sidro P, Forné C, Crespo C, López-Campos JL. Clinical variables impacting on the estimation of utilities in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Feb 16;10:367-77. doi: 10.2147/COPD.S76397. eCollection 2015.
56. Boland MR, Tsiachristas A, Kruis AL, Chavannes NH, Rutten-van Mölken MP. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study. *Prim Care Respir J*. 2014 Mar;23(1):30-7.
57. Boros PW, Lubiński W. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(3):73-81.
58. Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, Buist SA, Jenkins C, Hutton J, Barnes N, Van Der Molen T, Walsh JW, Jones P, Walker S. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC Public Health*. 2011 Aug 1;11:612.
59. Lin FJ, Pickard AS, Krishnan JA, Joo MJ, Au DH, Carson SS, Gillespie S, Henderson AG, Lindenaer PK, McBurnie MA, Mularski RA, Naureckas ET, Vollmer WM, Lee TA; Measuring health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: properties of the EQ-5D-5L and PROMIS-43 short form. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Jun 16;14:78.
60. Pickard AS, Wilke C, Jung E, Patel S, Stavem K, Lee TA. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respir Med*. 2008 Apr;102(4):519-36.
61. Pickard AS, Yang Y, Lee TA. Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 Apr 18;9:26.
62. Punekar YS, Rodriguez-Roisin R, Sculpher M, Jones P, Spencer M. Implications of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patients' health status: a western view. *Respir Med*. 2007 Mar;101(3):661-9.
63. Rutten-van Mölken MP, Oostenbrink JB, Tashkin DP, Burkhart D, Monz BU. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? *Chest*. 2006 Oct;130(4):1117-28.
64. Solem CT, Sun SX, Sudharshan L, Macahilig C, Katyal M, Gao X. Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:641-52.
65. Ståhl E, Lindberg A, Jansson SA, Rönmark E, Svensson K, Andersson F, Löfdahl CG, Lundbäck B. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 Sep 9;3:56.
66. Szende A, Leidy NK, Ståhl E, Svensson K. Estimating health utilities in patients with asthma and COPD: evidence on the performance of EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2009 Mar;18(2):267-72.
67. Petrillo J, van Nooten F, Jones P, Rutten-van Mölken M. Utility estimation in chronic obstructive pulmonary disease: a preference for change? *Pharmacoeconomics*. 2011 Nov;29(11):917-32.
68. Janssen DJ, Franssen FM, Wouters EF, Schols JM, Spruit MA. Impaired health status and care dependency in patients with advanced COPD or chronic heart failure. *Qual Life Res*. 2011 Dec;20(10):1679-88.
69. Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG, Jones P. Predicting EQ-5D values using the SGRQ. *Value Health*. 2011 Mar-Apr;14(2):354-60.
70. Ståhl E, Jansson SA, Jonsson AC, Svensson K, Lundbäck B, Andersson F. Health-related quality of life, utility, and productivity outcomes instruments: ease of completion by subjects with COPD. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Jun 2;1:18.
71. POCHP mniej groźne z inhalatorem Respimat. Wydawnictwo Termedia, <http://www.termedia.pl/POCHP-mniej-grozne-z-inhalatorem-Respimat,17163.html>. Data dostępu 29.04.2015.