

Analiza ekonomiczna dla produktu
lecniczego Spiolto[®] Respimat[®]
(tiotropium/olodaterol)
w leczeniu podtrzymującym
pacjentów z przewlekłą
obturacyjną chorobą płuc
(POChP).

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, luty 2016



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	6
1. Analiza ekonomiczna	9
1.1. <i>Metodyka</i>	<i>9</i>
1.1.1. <i>Cel analizy.....</i>	<i>9</i>
1.1.2. <i>Zdefiniowanie problemu decyzyjnego</i>	<i>9</i>
1.1.3. <i>Zdefiniowanie strategii analitycznej</i>	<i>11</i>
1.1.4. <i>Perspektywa</i>	<i>12</i>
1.1.5. <i>Horyzont czasowy.....</i>	<i>12</i>
1.1.6. <i>Dyskontowanie</i>	<i>12</i>
1.1.7. <i>Technika analityczna</i>	<i>13</i>
1.1.7.1. <i>Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [3].....</i>	<i>13</i>
1.2. <i>Model decyzyjny.....</i>	<i>14</i>
1.2.1. <i>Opis modelu.....</i>	<i>14</i>
1.2.2. <i>Główne założenia modelu.....</i>	<i>17</i>
1.2.3. <i>Walidacja modelu.....</i>	<i>18</i>
1.3. <i>Parametry modelu.....</i>	<i>18</i>
1.3.1. <i>Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....</i>	<i>18</i>
1.3.2. <i>Wartość należna FEV₁.....</i>	<i>20</i>
1.3.3. <i>Poprawa czynności płuc.....</i>	<i>21</i>
1.3.4. <i>Naturalna progresja choroby.....</i>	<i>22</i>
1.3.5. <i>Śmiertelność</i>	<i>22</i>
1.3.6. <i>Dane dotyczące dawkowania</i>	<i>23</i>
1.3.7. <i>Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów</i>	<i>24</i>
1.3.8. <i>Koszty wnioskowanej technologii medycznej (LAMA/LABA)</i>	<i>25</i>
1.3.9. <i>Koszty technologii opcjonalnych.....</i>	<i>27</i>
1.3.10. <i>Koszty leczenia doraźnego (leczenie ratunkowe).....</i>	<i>30</i>
1.3.11. <i>Koszty monitorowania leczenia</i>	<i>31</i>
1.3.12. <i>Koszty leczenia zaostrzeń.....</i>	<i>32</i>
1.3.13. <i>Zestawienie kosztów.....</i>	<i>35</i>
1.3.14. <i>Proponowany instrument dzielenia ryzyka.....</i>	<i>35</i>
1.3.15. <i>Współczynnik compliance.....</i>	<i>36</i>
1.3.16. <i>Użyteczności</i>	<i>36</i>
1.4. <i>Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.....</i>	<i>37</i>

1.5.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu	38
1.6.	Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)	43
1.7.	Wyniki analizy.....	47
1.7.1.	<i>Analiza podstawowa</i>	47
1.7.2.	<i>Analiza wrażliwości</i>	50
1.8.	Przegląd analiz ekonomicznych	66
1.9.	Ograniczenia analizy.....	66
1.10.	Dyskusja i wnioski.....	67
2.	Załączniki	68
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	68
2.1.1.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i>	70
2.2.	Strategie wyszukiwania użyteczności	71
2.2.1.	<i>Diagram wyszukiwania użyteczności</i>	73
2.2.2.	<i>Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu</i>	74
2.3.	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (dane GUS)	75
2.4.	Koszty uwzględnionych w analizie produktów leczniczych	77
3.	Piśmiennictwo	87
4.	Spis tabel	90
5.	Spis Wykresów i diagramów	92

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> Wyszukiwanie i analiza danych do modelu Zbieranie danych kosztowych Budowa modelu Wykonanie obliczeń Opracowanie dokumentu Kontrola poprawności danych i obliczeń
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> Wyszukiwanie i analiza danych do modelu Zbieranie danych kosztowych Budowa modelu Wykonanie obliczeń Opracowanie dokumentu Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych/użyteczności stanów zdrowia
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> Wyszukiwanie i analiza danych do modelu Opracowanie dokumentu
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> Analiza statystyczna
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> Analiza statystyczna
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koordynator prac
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> Koordynator prac
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: luty 2016 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

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

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych – AOTM)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
DD	Dzienna dawka (ang. <i>daily dose</i>)
DDD	Zdefiniowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
dGKS	doustne (systemowe) glikokortykosteroidy
ECSC/ERS	Europejska Wspólnota Węgla i Stali/Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>European Community for Steel and Coal/European Respiratory Society</i>)
FEV ₁	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
FLU	flutikazon
FOR	formoterol
GLY	glikopironium
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IND	indakaterol
L	Litr
LABA	Długo działający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β_2 Agonist</i>)
LAMA	Długo działający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)
mg	miligram
MD	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OLO	olodaterol
odpł.	odpłatność
opak.	opakowanie
persp.	perspektywa
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SAL	salmeterol
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SGRQ	Skala oceny jakości życia (ang. <i>St. Georges Respiratory Questionnaire</i>)
TDI	Wskaźnik oceny nasilenia duszności (ang. <i>Transition Dyspnoea Index focal score</i>)
TIO	tiotropium
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
μg (mcg)	mikrogram (równy 0,000001 g)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol 2,5 µg/2,5 µg) w postaci roztworu do inhalacji, stosowanego w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w porównaniu do monoterapii tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) oraz terapii skojarzonych: tiotropium + formoterol (TIO+FOR), tiotropium + indakaterol (TIO+IND), tiotropium + salmeterol (TIO+SAL) i flutikazon/salmeterol (FLU/SAL).

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

Metodyka i założenia

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Spiolto® Respimat® 2,5 mikrograma/2,5 mikrograma, roztwór do inhalacji – produkt złożony zawierający tiotropium i olodaterol (TIO/OLO) w jednym inhalatorze. Pojedyncze opakowanie produktu leczniczego Spiolto® Respimat® zawiera 1 wkład z roztworem dostarczający 30 dawek leczniczych (60 inhalacji) wraz z inhalatorem miękkiej mgły (Respimat®).

W ramach analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® uwzględnione zostały następujące komparatory:

- tiotropium (TIO) w postaci roztworu do inhalacji
- leczenie skojarzone LAMA+LABA stosowane z osobnych inhalatorów w postaci połączeń: tiotropium + formoterol (TIO+FOR), tiotropium + salmeterol (TIO+SAL), tiotropium + indakaterol (TIO+IND),
- flutikazon/salmeterol (FLU/SAL) w jednym inhalatorze.

Ocena opłacalności stosowania preparatu Spiolto® Respimat® w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w porównaniu z monoterapią tiotropium (TIO/OLO vs TIO) oraz terapią z udziałem flutikazonu i salmeterolu (TIO/OLO vs FLU/SAL) została wykonana w ramach analizy kosztu-żyteczności (CUA). Dla porównań TIO/OLO vs TIO+FOR, TIO/OLO vs TIO+IND oraz TIO/OLO vs TIO+SAL przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [14]. Model, odwzorowujący przebieg życia chorego podzielono na pięć rozłącznych stanów, w których chory może przebywać w przebiegu choroby: GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4 (stany chorobowe według klasyfikacji stopnia ciężkości POChP) oraz zgon. Założono, że pacjent przechodzi pomiędzy stanami GOLD 1-GOLD 4 zgodnie ze zmianami w ocenie funkcji płuc (parametr *trough* FEV₁) wyznaczonymi w oparciu o skuteczność leczenia oraz naturalną progresją choroby.

Ze względu na przewlekły charakter POChP, w przebiegu której koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się do końca życia chorego, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). Rozważono koszty leczenia z udziałem porównywanych interwencji, koszty monitorowania leczenia POChP, koszty leczenia doraźnego oraz koszty leczenia zaostrzeń choroby. Jednostką efektywności w analizie były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG), a wynikiem – inkrementalny współczynnik kosztu-żyteczności (ICUR), bądź koszt inkrementalny. Wyniki analizy przedstawiono bez oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez modyfikację wartości parametrów wpływających na wyniki.

Model skonstruowano w programie *TreeAge Pro 2014*.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

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 HTA [1].

Wyniki analizy koszty-użyteczność

Analiza koszty-użyteczność wykazała, że stosowanie tiotropium/olodaterolu (produkt leczniczy Spiolto® Respimat®) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POChP jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z monoterapią tiotropium oraz leczeniem z udziałem flutikazonu i salmeterolu (w jednym inhalatorze). Zatem terapia TIO/OLO stanowi strategię efektywną kosztowo (lub wysoce efektywną kosztowo) w porównaniu z TIO oraz FLU/SAL w dożywotnym horyzoncie czasowym zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej. Wyniki przeprowadzonej analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wyniki analizy koszty-użyteczność

Parametr		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)
<i>wyniki z RSS</i>			
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczności ICUR [PLN/QALYG]	Porównanie TIO/OLO vs TIO	■	■
	Porównanie TIO/OLO vs FLU/SAL	■	■
<i>wyniki bez RSS</i>			
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczności ICUR [PLN/QALYG]	Porównanie TIO/OLO vs TIO	38 897	52 794
	Porównanie TIO/OLO vs FLU/SAL	22 760	44 188

Prosta analiza wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna) przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność generalnie wykazała stabilność wyników.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat® jest niższy od kosztu stosowania rozważanych terapii skojarzonych LAMA+LABA z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (wariant z RSS). Koszt TIO/OLO jest wyższy od kosztu leczenia z udziałem TIO+FOR oraz TIO+SAL jedynie w wariantcie bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej. Wyniki przeprowadzonej analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
<i>wyniki z RSS</i>			
Koszt inkrementalny [PLN]	Porównanie TIO/OLO vs TIO+FOR	■	
	Porównanie TIO/OLO vs TIO+IND	■	
	Porównanie TIO/OLO vs TIO+SAL	■	
<i>wyniki bez RSS</i>			
Koszt inkrementalny [PLN]	Porównanie TIO/OLO vs TIO+FOR	-2 610	2 568
	Porównanie TIO/OLO vs TIO+IND	-952	-3 704
	Porównanie TIO/OLO vs TIO+SAL	-2 610	2 355

Prosta analiza wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna) przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej.

Wnioski końcowe

Należy uznać, że terapia podtrzymująca z udziałem produktu leczniczego Spiolto® Respimat® stosowana w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stanowi strategię efektywną kosztowo (lub wysoce efektywną kosztowo) w porównaniu do monoterapii tiotropium (TIO) oraz leczenia z udziałem flutikazonu podawanego w jednym inhalatorze z salmeterolem (FLU/SAL) w obu rozważanych perspektywach bez/z uwzględnieniem RSS, gdy miarą efektu jest QALYG (ICUR <125 955 PLN/QALYG). Ponadto koszt stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat® jest niższy od kosztu stosowania terapii skojarzonych TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (wariant z RSS).

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® zwiększy możliwość wyboru leczenia pacjentów z POChP, a także przyniesie dodatkowe korzyści zdrowotne szerokiej grupie społeczeństwa. Wynika to głównie z faktu, że produkt leczniczy Spiolto® Respimat® cechuje się wysoką skutecznością kliniczną. Dodatkową korzyścią jest połączenie dwóch substancji czynnych w obrębie jednego produktu leczniczego oraz konieczność stosowania raz dziennie, dzięki czemu terapia będzie łatwiejsza do zastosowania dla pacjentów.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol 2,5 µg/2,5 µg) w postaci roztworu do inhalacji, stosowanego w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w porównaniu do monoterapii tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) oraz terapii skojarzonych: tiotropium + formoterol (TIO+FOR), tiotropium + indakaterol (TIO+IND), tiotropium + salmeterol (TIO+SAL) i flutikazon/salmeterol (FLU/SAL).

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

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) w porównaniu do monoterapii tiotropium (TIO) oraz terapii skojarzonej flutikazon/salmeterol (FLU/SAL) wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Dla porównań TIO/OLO vs TIO+FOR, TIO/OLO vs TIO+IND oraz TIO/OLO vs TIO+SAL przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [14]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populacja docelowa w niniejszej analizie została określona zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Spiolto® Respimat® jako populacja dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) wymagających leczenia podtrzymującego. Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji.

Standardy leczenia POChP w Polsce są precyzowane przez ekspertów PTChP i uwzględniają polską specyfikę oraz dostępność do różnych form leczenia. W oparciu o *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc* [30] stosowanie leczenia podtrzymującego, w tym wnioskowanej technologii medycznej LAMA/LABA jest właściwe u dorosłych pacjentów w kategoriach zaawansowania POChP: B, C i D.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Spiolto® Respimat® 2,5 mikrogramów/2,5 mikrogramów, roztwór do inhalacji (kod ATC: R03AL06, grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną, leki adrenergiczne w połączeniu z lekami przeciwcholinergicznymi).

Spiolto® Respimat® jest lekiem złożonym, zawierającym w jednym inhalatorze dwie substancje czynne: długodziałającego antagonistę receptorów muskarynowych (LAMA) – tiotropium (TIO) w postaci bromku jednowodnego oraz długodziałającego agonistę receptorów beta2-adrenergicznych (LABA) – olodaterol (OLO) w postaci chlorowodoru [4]. Obie substancje czynne zapewniają addytywne rozszerzenie oskrzeli dzięki odmiennym mechanizmom działania [4].

Produkt leczniczy Spiolto® Respimat® (TIO/OLO) jest przeznaczony wyłącznie do podawania wziewnego. Dostarczana dawka to 2,5 µg tiotropium i 2,5 µg olodaterolu na inhalację.

Pojedyncze opakowanie produktu leczniczego Spiolto® Respimat® zawiera 1 wkład z roztworem dostarczający 30 dawek leczniczych (60 inhalacji) wraz z inhalatorem miękkiej mgły (Respimat®).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Spiolto® Respimat® zalecana dawka leku u dorosłych wynosi 5 mikrogramów tiotropium i 5 mikrogramów olodaterolu podanych w formie dwóch inhalacji z inhalatora Respimat® raz dziennie o tej samej porze [4]. Te same zalecenia dotyczą również pacjentów w podeszłym wieku [4].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. [13]) preparat Spiolto® Respimat® nie jest obecnie refundowany.

W analizie założono wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Spiolto® Respimat® w ramach wykazu refundowanych leków (Obwieszczenie Ministra Zdrowia): *A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń* w ramach nowej grupy limitowej.

Komparator (C)

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (szczegóły w analizie problemu decyzyjnego [15]), zarejestrowane wskazanie do stosowania leku (leczenie podtrzymujące pacjentów z POChP), specyfikę problemu zdrowotnego, drogę podania, stan finansowania ze środków publicznych w Polsce [13], a także badania włączone do analizy efektywności klinicznej [14], jako właściwe komparatory dla ocenianej interwencji do niniejszej analizy wybrano:

- tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, podawany za pomocą inhalatora Respimat® (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®),
- leczenie skojarzone tiotropium (produkt leczniczy Spiriva®) + formoterol (TIO+FOR);
- leczenie skojarzone tiotropium (produkt leczniczy Spiriva®) + salmeterol (TIO+SAL);
- leczenie skojarzone tiotropium (produkt leczniczy Spiriva®) + indakaterol (TIO+IND);
- flutikazon/salmeterol w jednym inhalatorze (FLU/SAL).

Poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych argumentów przemawiających za przyjęciem wskazanych terapii jako komparatorów. Szczegółowe uzasadnienie wraz z opisem komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [15].

Tabela 3. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem

Komparator	Uzasadnienie
Tiotropium podawany za pomocą inhalatora Respimat®	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie LAMA w monoterapii jest rekomendowane w wytycznych klinicznych jako pierwszy wybór dla pacjentów z POChP, kat. B, C i D (oceniana terapia będzie leczeniem drugiego wyboru, ale porównanie z terapią pierwszego wyboru pozwoli na przeprowadzenie porównania z opcjami uważanymi za najskuteczniejsze/najbezpieczniejsze i stanowiącymi standard); • Ma tę samą drogę podania (wziewna); • Podawany przez ten sam typ inhalatora co oceniana interwencja (Respimat®); • Zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;

Komparator	Uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> Refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; Wyniki aktualnej praktyki klinicznej wskazują, że jest najpowszechniej stosowanym preparatem z grupy LAMA.
Tiotropium + formoterol	<ul style="list-style-type: none"> Terapia lekami z tych samych grup (LAMA+LABA), do których należą komponenty ocenianego produktu leczniczego – wysokie prawdopodobieństwo zastąpienia tej terapii przez leczenie wnioskowanym preparatem złożonym;
Tiotropium + salmeterol	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie skojarzone LABA + LAMA jest rekomendowane w wytycznych klinicznych jako drugi wybór dla pacjentów z POChP w kat. B, C i D; Mają taką samą drogę podania (wziewna); Zarejestrowane w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu;
Tiotropium + indakaterol	<ul style="list-style-type: none"> Refundowane w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; Politerapia ogółem stosowana jest w leczeniu POChP w polskiej praktyce klinicznej częściej od monoterapii.
Flutikazon/salmeterol	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie skojarzone wGKS+LABA jest rekomendowane w wytycznych klinicznych jako pierwszy wybór dla pacjentów z POChP w kat. C i D; Ma tę samą drogę podania (wziewna); Zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; Refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; W grupie złożonych produktów leczniczych zawierających LABA/wGKS preparaty zawierające salmeterol/flutikazon mają największy udział w sprzedaży w Polsce.

W Polsce spośród preparatów złożonych zawierających LAMA/LABA w jednym inhalatorze dostępne są również produkty lecznicze Anoro® (umeklidynium/wilanterol) oraz Ultibro® Breezhaler® (indakaterol/glikopironium). Należy jednak podkreślić, iż w zgodzie z obowiązującym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia* [13] żaden preparat złożony LAMA/LABA nie jest refundowany ze środków publicznych – finansowane są tylko i wyłącznie produkty lecznicze LAMA i LABA w osobnych inhalatorach. Terapie złożone z udziałem umeklidynium i wilanterolu oraz indakaterolu i glikopironium (w jednym inhalatorze) z uwagi na wysoką cenę dla pacjenta najprawdopodobniej charakteryzują się niskimi udziałami na rynku.

W związku z powyższym preparaty Anoro® oraz Ultibro® Breezhaler®, jako obecnie nierefundowane ze środków publicznych w leczeniu POChP, nie będą rozważane jako technologie opcjonalne dla analizowanej interwencji (TIO/OLO) w ramach analizy ekonomicznej.

Ponadto zgodnie z opinią analityków AOTMiT [28] najwłaściwszym komparatorem dla LAMA/LABA są terapie łączone LAMA+LABA.

Efekty Zdrowotne (O)

W niniejszej analizie oszacowano:

- koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” chorego na POChP w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej;
- wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (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.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytyczne HTA [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [14].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3].

1.1.5. Horyzont czasowy

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

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki w krótszym horyzoncie czasowym (Tabela 37).

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej w przypadku horyzontu czasowego dłuższego niż jeden rok, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 3]. W przypadku horyzontu czasowego nie przekraczającego jednego roku, dyskontowanie nie zostało uwzględnione (roczne stopy dyskontowe na poziomie 0% zarówno dla kosztów jak i wyników zdrowotnych).

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

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

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych* [3] oraz z *Wytycznymi HTA* [1].

1.1.7. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [3] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy kosztów-żyteczności (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-żyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W niniejszej analizie ekonomicznej, na podstawie wyników analizy klinicznej [14], przeprowadzono modelowanie przebiegu choroby u pacjentów z POChP. Wynikiem modelowania były koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w przebiegu życia pacjenta w horyzoncie czasowym analizy.

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [14], terapia z udziałem TIO/OLO wpływa na poprawę wydolności układu oddechowego. Produkt leczniczy Spiolto® Respimat® jest lekiem o lepszej skuteczności (wyniki istotne statystycznie w ocenie parametrów spirometrycznych) w porównaniu do tiotropium (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) oraz FLU/SAL. Ocenianą technologię medyczną cechuje zbliżona skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa (wyniki nieistotne statystycznie) co interwencje alternatywne LAMA+LABA podawane z osobnych inhalatorów.

W związku z powyższym ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat® w porównaniu z monoterapią tiotropium (TIO/OLO vs TIO) oraz terapią z udziałem flutikazonu i salmeterolu (TIO/OLO vs FLU/SAL) została wykonana w ramach analizy koszty-żyteczność CUA. Dla porównań TIO/OLO vs TIO+FOR, TIO/OLO vs TIO+IND oraz TIO/OLO vs TIO+SAL przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Wynikiem przeprowadzonej analizy koszty-żyteczność (CUA) jest inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku leczenia podtrzymującego z udziałem TIO/OLO zamiast monoterapii TIO bądź terapii FLU/SAL w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

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

Wynikiem przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów (CMA) jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach technologii medycznych LAMA/LABA i LAMA+LABA o porównywalnej efektywności klinicznej, obliczony według wzoru:

$$Koszt\ inkrementalny = Koszt_{technologia\ oceniana} - Koszt_{technologia\ opcjonalna}$$

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

1.1.7.1. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [3]

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* [3], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono cztery pierwotne badania z randomizacją, porównujące TIO/OLO z leczeniem TIO: *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* [14]. Wyniki badań: *TONADO1* oraz *TONADO2* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu *Buhl 2015* [21], natomiast wyniki prób klinicznych: *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2* zostały opublikowane w postaci publikacji *Singh 2015* [50]. W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC (ang. *Mixed Treatment Comparison*).

Wyniki oceny skuteczności w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1), natężonej pojemności życiowej (FVC) oraz nasilonej duszności według wskaźnika TDI potwierdzają, iż pacjenci leczeni TIO/OLO uzyskują korzystniejsze wyniki w zakresie powyższych punktów końcowych w porównaniu z pacjentami leczonymi TIO [14].

W badaniu *TONADO1* oraz *TONADO2* wykazano istotnie statystyczną przewagę TIO/OLO nad TIO w zakresie średnich końcowych wartości *trough* FEV_1 i FVC *trough* po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia. Również w badaniu *OTEMTO2* wykazano istotnie statystyczną przewagę TIO/OLO nad TIO w zakresie średnich końcowych wartości *trough* FEV_1 po 12 tygodniach leczenia. We wszystkich włączonych badaniach leczenie TIO/OLO wykazało istotnie większą skuteczność w zakresie parametrów: $FEV_{1AUC0-3h}$, $FEV_{1\ peak0-3h}$, $FVC_{AUC0-3h}$ po 12, 24 oraz 52 tygodniach leczenia w porównaniu z leczeniem TIO.

Ponadto otrzymano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad FLU/SAL w zakresie wartości FEV_1 *trough* oraz FVC *trough* po 12 oraz 24/26 tygodniach leczenia.

W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 *Ustawy o refundacji* [2].

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności stosowania TIO/OLO w leczeniu pacjentów z POChP posłużono się skonstruowanym w programie *TreeAge Pro 2014* modelem Markowa, tj. standardową techniką w modelowaniu procesów chorobowych, w których koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu długoletniego horyzontu czasowego. Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji krótkoterminowych danych o skuteczności klinicznej (okres obserwacji w badaniach klinicznych wynosił maksymalnie 52 tygodnie [14]), co pozwoliło uzyskać wyniki dotyczące rozpatrywanego efektu zdrowotnego (zyskane lata życia skorygowane o jakość).

Struktura modelu została zbudowana na podstawie modeli opublikowanych w zagranicznych analizach ekonomicznych dotyczących chorych na POChP (*Rutten-van Mólken 2007* [37], *Hettle 2012* [38]) oraz na podstawie wytycznych leczenia POChP [30].

W modelu zastosowanym w niniejszej analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [14] oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym.

Podstawowe wyniki analizy uzyskano metodą symulacji *Monte Carlo*. Symulacja indywidualna (mikrosymulacja) metodą *Monte Carlo* pozwala na uwzględnienie zróżnicowania populacji pod względem wyjściowego poziomu demograficznego oraz poziomu wartości *trough* FEV_1 . W ramach mikrosymulacji przeprowadzono 1 000 „prób” symulujących naturalny przebieg choroby u indywidualnego pacjenta z określoną (losowo) charakterystyką wyjściową uwzględniającą rozkład wymienionych cech w analizowanej hipotetycznej kohorcie pacjentów z POChP. Średni wynik kosztów uzyskany przy zastosowaniu symulacji indywidualnej stanowi wiarygodne przybliżenie wartości uzyskanych przy zastosowaniu modelu kohortowego. Zastosowanie symulacji *Monte Carlo*

zamiast standardowej analizy kohortowej było w tym przypadku szczególnie uzasadnione występowaniem istotnych związków pomiędzy wyjściowym wiekiem i wzrostem startowym oraz odsetkiem pacjentów o zadanej płci a stopniem zaawansowania choroby.

W modelu przyjęto długość cyklu równą 3 miesiące. Cykl modelu jest okresem czasu, po którym pacjent może przejść do innego stanu modelu (lub pozostać w tym samym stanie modelu). Biorąc pod uwagę względnie powolną naturalną progresję choroby założona długość cyklu stanowi wystarczający okres do zidentyfikowania zmian w wynikach zdrowotnych i kosztach.

Ze względu na przewlekły charakter POChP, w którym to schorzeniu koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia uwzględniono dożywni horyzont czasowy (przyjęto, że wiek 100 lat będzie stanowił górną granicę wieku). W modelu uwzględniono dane dotyczące śmiertelności w populacji chorych oraz w populacji ogólnej. Stosując metodę mikrosymulacji *Monte Carlo*, w każdej z 1 000 prób modelowany jest przebieg choroby jednego pacjenta, po uśrednieniu wyników wszystkich prób otrzymuje się wynik średni dotyczący przeżycia w przeliczeniu na jednego pacjenta, które to przeżycie odpowiada średniemu oczekiwanemu przeżyciu w horyzoncie analizy.

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). Stany modelu przyjęto w oparciu o stopień ciężkości POChP, ponieważ od stopnia zaawansowania choroby zależy jakość życia oraz schemat leczenia i koszty. Stopnie zaawansowania choroby oparto na systemie klasyfikacji GOLD (GOLD 2015 [43]), wyróżniającym postać łagodną, umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką POChP, zgodnie z ustalonymi kryteriami spirometrycznymi. Podział na stopnie jest uzależniony od wartości FEV₁ w stosunku do wartości należnej.

Tabela 4. Stopnie zaawansowania obturacji oskrzeli w POChP według klasyfikacji GOLD 2015 [43, 30]

Stopień zaawansowania choroby (nazwa stanu modelu)	Stopień obturacji	% wartości należnej FEV1
GOLD 1	łagodny	FEV ₁ ≥ 80%
GOLD 2	umiarkowany	50% ≤ FEV ₁ < 80%
GOLD 3	ciężki	30% ≤ FEV ₁ < 50%
GOLD 4	bardzo ciężki	FEV ₁ < 30%

Pacjent przebywa w danym stanie, gdy wartość parametru FEV₁ spełnia zadany warunek (patrz Tabela 4). Poza czterema stanami związanymi ze stopniem zaawansowania choroby (GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4) rozważono stan absorbujący – zgon (pacjent przechodzi do tego stanu, gdy nastąpi zgon z powodu POChP albo jakiegokolwiek innej przyczyny i pozostaje w nim do końca mikrosymulacji). Do stanu terminalnego modelu można przejść w każdym cyklu modelu z każdego innego stanu zdrowotnego.

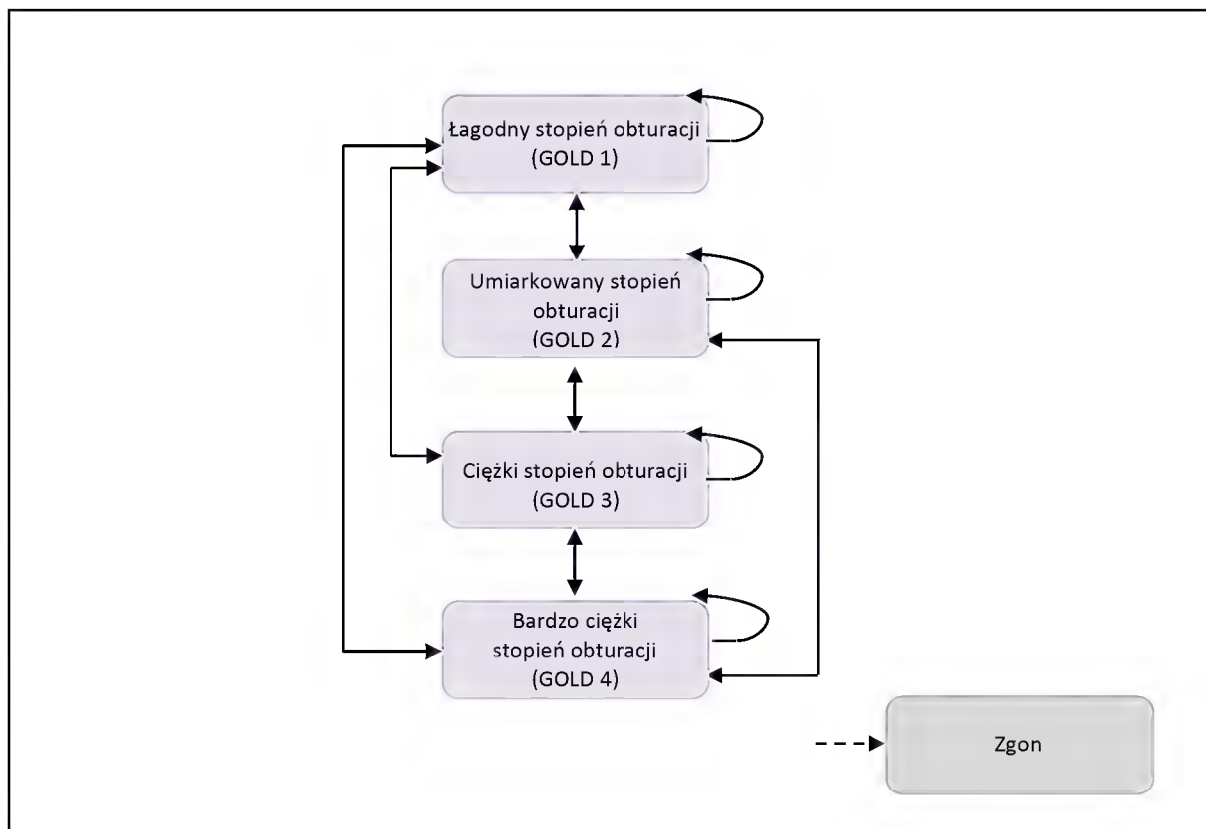
Pacjent przebywając w danym stanie modelu generuje koszty oraz efekty zdrowotne przypisane do tego stanu.

Model nie uwzględnia możliwości wycofania się pacjentów z leczenia. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [14] nie zaobserwowano istotności statystycznej dla punktu końcowego wyrażającego utratę pacjentów z badania ogółem – odsetki wycofań w początkowym okresie leczenia były porównywalne w rozpatrywanych grupach. Jedynie dla porównania TIO/OLO vs TIO odnotowano istotność w zakresie omawianego parametru w 52 tygodniu na korzyść analizowanej interwencji (dla 12 tygodnia wynik był nieistotny). Nieuwzględnienie tego faktu stanowi podejście konserwatywne. Leczenie z udziałem TIO/OLO bądź TIO w przypadku rezygnacji pacjenta, zostałoby najprawdopodobniej zmienione na alternatywną terapię skojarzoną LAMA+LABA (TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL) lub zintensyfikowane do terapii wGKS+LABA i LAMA (FLU/SAL i TIO) [30], które to (biorąc pod uwagę progresję

choroby wpływającą na kwotę refundacji NFZ, patrz Tabela 35) stanowią strategie droższe od monoterapii TIO. Ponadto uwzględnienie możliwości przerwania terapii wymagałoby wielu założeń.

Uproszczony schemat modelu Markowa oraz dopuszczalne przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Schemat modelu – przebieg choroby POChP



Modelowanie przebiegu życia chorego na POChP

Na początku symulacji przebiegu życia pacjentowi (rozdział 1.3.1) została przypisana początkowa wartość FEV_1 (rozdział 1.3.1). Z wykorzystaniem odpowiednich formuł matematycznych pozwalających obliczyć wartość FEV_1 należną w zależności od płci, wieku oraz wzrostu (rozdział 1.3.2) obliczony został iloraz początkowej wartości FEV_1 oraz wartości FEV_1 należnej. Wynik kalkulacji w postaci procentowej wartości należnej pozwolił na przyporządkowanie pacjenta do jednego ze stanów modelu GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3 lub GOLD 4 (zgodnie z Tabela 4).

W kolejnych cyklach modelu początkową wartość FEV_1 korygowano o efekt leczenia (rozdział 1.3.3) odpowiadający danemu miesiącowi leczenia, a następnie ponownie obliczano iloraz wartości FEV_1 oraz wartości FEV_1 należnej. Jeżeli część procentowa wartości należnej znajdowała się w tym samym przedziale według stopni zaawansowania (Tabela 4) chory pozostał w tym samym stanie modelu, natomiast jeśli pozwoliła na zmianę zakwalifikowania do innego stopnia obturacji, pacjent zmieniał stan modelu. W ten sposób wyznaczano przejścia do stanów pomiędzy cyklami, dla których dostępne były dane z analizy klinicznej.

W związku z krótkim okresem obserwacji badania kliniczne nie dostarczyły danych na temat wyników w długim okresie czasowym. Przyjęto zatem, że efekt osiągnięty w ostatnim badanym miesiącu terapii utrzyma się oraz uwzględniono naturalną progresję POChP (rozdział 1.3.4).

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- W modelu uwzględniono populację dorosłych pacjentów z POChP, u których uzasadnione jest włączenie leczenia podtrzymującego.
- Skonstruowany model opiera się na tzw. symulacji indywidualnej (mikrosymulacji) *Monte Carlo*. W ramach mikrosymulacji przeprowadzono 1 000 „prób” symulujących naturalny przebieg choroby u indywidualnego pacjenta chorego na POChP. W ramach mikrosymulacji losowaniu podlegały wartości dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjenta. W celu oceny stabilności uzyskanych wyników w analizie wrażliwości przeprowadzono 10 000 „prób”.
- W modelu zdefiniowano pięć rozłącznych stanów zdrowotnych: cztery stany związane ze stopniem obturacji (GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4) wyznaczonej w oparciu o odsetek wartości należnej FEV₁ oraz zgon będący stanem terminalnym.
- Stanom GOLD 1 – GOLD 4 przypisano odpowiednie wartości użyteczności, w związku z czym użyteczności powiązane są z % wartości należnej FEV₁. Zgodnie z polskimi wytycznymi nie należy zmieniać kategorii zaawansowania choroby ustalonej w stabilnym okresie nawet po uzyskaniu poprawy pod wpływem stosowanego leczenia [30], jednak na potrzeby modelu przyjęto, że zmiana % wartości należnej FEV₁ ma przełożenie na jakość życia pacjenta. W związku z powyższym w modelu rozważono możliwość przejścia pacjenta do stanu oznaczającego mniejszy stopień zaawansowania i należy to rozumieć w ten sposób, że nastąpiła u niego poprawa jakości życia.
- Biorąc pod uwagę utratę czynności płuc w czasie uwzględniono naturalną progresję POChP.
- W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych. W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.
- Długość cyklu w modelu została określona na 3 miesiące (4 cykle w roku). Przyjęto, że liczba dni w miesiącu jest równa 365/12.
- Ze względu na średni wiek wyjściowy pacjentów (ponad 60 lat) w modelu uwzględniono ryzyko zgonu.
- W modelu uwzględniono koszty porównywanych interwencji, koszty monitorowania leczenia POChP, koszty leczenia doraźnego oraz koszty leczenia zaostrzeń choroby. Nie rozważano kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych z uwagi na wyniki analizy efektywności klinicznej [14] (nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi).
- Dawkowanie leków ustalono w oparciu o dane z charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych oraz dawki uwzględnione w badaniach włączonych do analizy klinicznej.
- W związku z brakiem dostępnych danych w niniejszej analizie współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.
- W modelu nie uwzględniono możliwości przerwania terapii innej niż zgon (patrz str. 15).

1.2.3. Walidacja modelu

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

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

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 2.1.

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 porównywanych interwencji.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cechy charakteryzujące populację chorych na POChP uwzględniane w niniejszej analizie obejmują: wiek, płeć, wzrost oraz poziom FEV₁. Wiek oraz rozkład płci był wykorzystywany w modelu do wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn naturalnych. Dane dotyczące wieku, płci oraz wzrostu zastosowano do oszacowania wartości należnej FEV₁. Początkowy poziom FEV₁ był wymagany do określenia wyjściowego stopnia obturacji oskrzeli.

Płeć i wiek pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów zaczerpnięto z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [14]. Z uwagi na zbliżone charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do badań, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie oraz dostępność niezbędnych danych, w niniejszej analizie przyjęto wartości otrzymane dla porównania TIO/OLO vs TIO.

Tabela 5. Rozkład płci i wieku pacjentów na podstawie badań porównujących TIO/OLO z TIO

Parametr	TONADO1		TONADO2		OTEMTO1		OTEMTO2	
	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO
Liczebność populacji	522	527	507	506	203	203	202	203
Mężczyźni, n (%)	384 (73,6)	383 (72,7)	349 (68,8)	372 (73,5)	114 (56,2)	124 (61,1)	133 (65,8)	130 (64,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	64,8 (8,2)	64,2 (8,5)	62,7 (8,4)	63,5 (8,7)	64,0 (8,3)	64,9 (8,2)	65,2 (8,5)	64,7 (8,4)

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy statystycznej otrzymano średni wiek oraz odsetek mężczyzn. Skalkulowane wartości zaprezentowano w Tabeli 6. W celu odzwierciedlenia rozrzutu wyników analizy

wynikającego z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów, dla omawianych parametrów założone zostały rozkłady prawdopodobieństwa. W każdym powtórzeniu model wybiera losowe wartości z zadanego rozkładu. W niniejszej analizie przy modelowaniu rozkładu płci pacjentów posłużono się zmienną o rozkładzie jednostajnym na przedziale [0,1]. W przypadku wylosowania wartości mniejszej od odsetka mężczyzn, zmiennej opisującej płeć przyporządkowywana jest wartość 1 (mężczyzna); w przeciwnym razie zmienna ta przyjmuje wartość 2 (kobieta). Założono również, że wiek jest zmienną losową o rozkładzie normalnym.

Tabela 6. Rozkład płci i wieku pacjentów w modelu

Parametr	Wartość*	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji
Odsetek mężczyzn	67,32%	Rozkład Jednostajny na przedziale [0,1]
Wiek	średnia: 64,22 SD: 8,45	Rozkład Normalny

*W odniesieniu do rozważanych parametrów stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników, w związku z czym przeprowadzono metaanalizę używając efektów losowych DerSimoniana-Lairda.

Wzrost pacjentów

W związku z brakiem danych o wzroście pacjentów włączonych do badań klinicznych w podziale na płeć, średni wzrost mężczyzn i kobiet zaczerpnięto z wyników badań GUS na temat stanu zdrowia Polaków [45].

Tabela 7. Rozkład wzrostu pacjentów w modelu

Parametr	Płeć	Wartość*	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji
Wzrost	Mężczyzna	średnia: 175,67 SD: 6,67	Rozkład Normalny
	Kobieta	średnia: 164,00 SD: 5,93	Rozkład Normalny

*Wartości skalkulowano na podstawie danych GUS [45]

Wartość początkowa FEV₁

Ze względu na fakt, iż od stopnia obturacji uzależnione są koszty leczenia choroby oraz użyteczności stanów zdrowia, początkowy rozkład stopni zaawansowania POChP w kohorcie modelu ma wpływ na całkowite koszty i wyniki zdrowotne uzyskane w drodze modelowania.

W analizie podstawowej na początku symulacji przebiegu życia pacjentowi została przypisana początkowa wartość FEV₁, którą uzyskano w wyniku przeprowadzonej metaanalizy danych z badań porównujących TIO/OLO z TIO.

Tabela 8. Wartość początkowa FEV₁ na podstawie badań porównujących TIO/OLO z TIO

Parametr	TONADO1		TONADO2		OTEMTO1		OTEMTO2	
	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO	TIO/OLO	TIO
Liczebność populacji	522	527	507	506	203	203	202	203
Wartość FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela [L], średnia (SD)	1,17 (0,47)	1,20 (0,50)	1,19 (0,51)	1,20 (0,51)	1,315 (0,491)	1,306 (0,458)	1,358 (0,467)	1,403 (0,511)

W odniesieniu do rozważanego parametru stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań, a zatem

zastosowano model efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*). W celu odzwierciedlenia rozrzutu wyników analizy wynikającego z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów, dla początkowej wartości FEV₁ założono rozkład prawdopodobieństwa. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Rozkład wartości początkowej FEV₁ w modelu

Parametr	Wartość	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji
Wartość FEV ₁ na początku badania [L]	średnia: 1,27 SD: 0,50	Rozkład <i>Gamma</i> (parametr kształtu = 6,47; parametr skali = 5,11)

W ramach analizy wrażliwości przypisanie początkowej wartości FEV₁ zastąpiono poprzez modelowanie wyjściowego rozkładu stopni ciężkości POChP z wykorzystaniem zmiennej o rozkładzie *Dirichleta*. Rozkład *Dirichleta* jest wielowymiarowym odpowiednikiem rozkładu *Beta* użytecznym, gdy dysponujemy informacjami na temat pewnej (większej niż 2) liczby prawdopodobieństw zdarzeń rozłącznych, które sumują się do jedynki (tj. prawdopodobieństwo tego, że pacjent na początku leczenia jest w stanie łagodnym, umiarkowanym, ciężkim lub bardzo ciężkim). Odsetki chorych z poszczególnymi stopniami zaawansowania choroby otrzymano uśredniając dane z obu ramion leczenia z badań *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1*, *OTEMTO2* włączonych do analizy klinicznej [14].

Tabela 10. Rozkład stopnia ciężkości POChP w modelu (analiza wrażliwości)

Stopień zaawansowania choroby	Odsetek pacjentów w danym stanie	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji (analiza wrażliwości)
GOLD 1	0,00%	Rozkład <i>Dirichleta</i>
GOLD 2	51,63%	
GOLD 3	36,39%	
GOLD 4	11,98%	

1.3.2. Wartość należąca FEV₁

Badanie spirometryczne jest podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym określeniu stopnia zaawansowania obturacji oskrzeli [30]. Stopień nasilenia obturacji oskrzeli ocenia się na podstawie wielkości FEV₁ wyrażonej jako odsetek wartości należącej [30]. Według PTChP w Polsce zaleca się, by dla prawidłowej wartości wskaźnika FEV₁ (wartość należąca) używać ogólnoeuropejskich równań predykcyjnych ECSC/ERS lub równań opracowanych przez Falaschetti i współpracowników [30].

W związku z powyższym naturalne tempo pogarszania się czynności płuc, w zakresie wartości FEV₁, wyznaczono w oparciu o równania opracowane przez ECSC/ERS (*Quanjer 1993* [40]), natomiast w ramach analizy wrażliwości zastosowano brytyjskie normy autorstwa *Falaschetti* [39].

W poniższej tabeli przedstawiono równania regresji, będące matematycznymi wzorami pozwalającymi wyznaczyć wartość FEV₁ należąca dla rozważanej populacji w zależności od płci, wieku i wzrostu zaczerpnięte z publikacji *Quanjer 1993* [40] oraz *Falschetti 2004* [39].

Tabela 11. Współczynniki regresji pozwalające wyznaczyć wartość FEV₁ należąca

Równanie	Płeć	Wartości współczynników				Komentarz
		a	b	c	d	
<i>Quanjer 1993</i> [40]						
wartość FEV ₁ należąca =	kobiety	3,95	-0,025	-2,60	-	

Równanie	Płeć	Wartości współczynników				Komentarz
		a	b	c	d	
$a \times \text{wzrost} + b \times \text{wiek} + c$	mężczyźni	4,30	-0,029	-2,49	-	wiek wyrażony jest w latach, a wzrost w metrach
<i>Falschetti 2004 [39]</i>						
	kobiety	-8,49717	0,00422	-0,00015	1,90019	$\exp()$ oznacza funkcję
$\text{wartość FEV}_1 \text{ należna} = \exp(a + b \times \text{wiek} + c \times \text{wiek}^2 + d \times \ln(\text{wzrost}))$	mężczyźni	-9,37674	0,00183	-0,00011	2,10839	eksponencjalną, $\ln()$ logarytm naturalny; wiek wyrażony jest w latach, a wzrost w centymetrach

1.3.3. Poprawa czynności płuc

Głównym punktem końcowym dotyczącym skuteczności porównywanych interwencji w zakresie czynności płuc, ocenianym w badaniach klinicznych, była wartość *trough* FEV₁ mierzona przed kolejną dawką leku w 12/16 tygodniu, 20/26 tygodniu oraz 48/52 tygodniu leczenia.

Wyniki analizy klinicznej w zakresie omawianego punktu końcowego zostały wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej do oszacowania poprawy czynności płuc związanej z zastosowanym leczeniem.

Zmianę wartości *trough* FEV₁ po 12/24/52 tygodniach obserwacji otrzymano w wyniku metaanalizy statystycznej danych z badań włączonych do analizy klinicznej [14] (*Buhl 2015 [21], Singh 2015 [50]*) oraz danych pochodzących z raportów prób klinicznych *TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2* (opracowanie własne [51]). W odniesieniu do rozważanego parametru nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników, w związku z czym wykorzystano model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela.

Tabela 12. Zmiana wartości FEV₁ dla TIO/OLO

Zmiana [L]			
po 3 miesiącach	po 6 miesiącach	po 9 miesiącach*	po 12 miesiącach
0,152 (0,142; 0,162)	0,140 (0,128; 0,152)	0,118 (0,106; 0,130)	0,096 (0,084; 0,108)

*wartość stanowi średnią z danych dla 6 i 12 miesięcy

W niniejszej analizie wykorzystano efekt różniący pomiędzy interwencjami w postaci średniej różnicy w zaobserwowanej zmianie wartości *trough* FEV₁ (wyniki analizy skuteczności klinicznej [14]). W przypadku wyniku nieistotnego statystycznie bądź braku wyniku nie uwzględniono ww. różnicy (brak różnicy w leczeniu).

Tabela 13. Poprawa natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej *trough* (FEV₁) – dane do modelu

Porównanie	Średnia różnica			
	po 3 miesiącach	po 6 miesiącach	po 9 miesiącach*	po 12 miesiącach
TIO/OLO vs TIO	0,056 (0,034; 0,075)	0,061 (0,021; 0,101)	0,060 (0,031; 0,089)	0,059 (0,041; 0,077)
TIO/OLO vs TIO+FOR	-	-	-	-
TIO/OLO vs TIO+IND	-	-	-	-
TIO/OLO vs TIO+SAL	-	-	-	-
TIO/OLO vs FLU/SAL	0,053 (0,023; 0,085)	0,090 (0,004; 0,173)	0,090** (0,004; 0,173)	0,090** (0,004; 0,173)

*wartość stanowi średnią z danych dla 6 i 12 miesięcy;

**założono utrzymanie się efektu.

1.3.4. Naturalna progresja choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem postępującym i nieodwracalnym, poprawa czynności płuc na skutek farmakoterapii jest zazwyczaj największa w początkowym okresie leczenia, a w kolejnych cyklach następuje powolna utrata czynności płuc zgodnie z naturalną progresją choroby. Postęp POChP określany jest przez ubytek FEV₁ w czasie.

Biorąc pod uwagę naturalną długookresową progresję choroby założono, że w kolejnych cyklach następuje jedynie progresja do następnego stopnia zaawansowania POChP lub pozostanie w tym samym stanie. Wartości rocznego pogarszania się funkcji płuc uzyskano z badania UPLIFT [42]. UPLIFT jest jednym z niewielu długoterminowych badań, w którym oceniano roczne tempo pogarszania się funkcji płuc, poprzez wartość FEV₁, mierzoną przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (niniejsza analiza opiera się na danych z badań klinicznych, w których oceniano poziom FEV₁ mierzony przed podaniem leków rozkurczowych, więc w modelu wykorzystano oszacowanie rocznej utraty FEV₁ mierzonej przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela). Przyjęto, że roczne tempo spadku FEV₁ wynosi 30 mL.

Uwzględnienie tempa pogarszania się funkcji płuc jest niezbędne do modelowania przebiegu choroby w długim okresie czasowym, gdyż determinuje przejście do kolejnego stopnia ciężkości POChP.

1.3.5. Śmiertelność

W analizie klinicznej [14] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie zgonu pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi. Dodatkowo należy zaznaczyć, że horyzont czasowy badań włączonych do analizy klinicznej był zbyt krótki, aby w pełni ocenić wpływ porównywanych technologii medycznych na prawdopodobieństwo zgonu w horyzoncie dożywotnim. 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.

Z uwagi na brak polskich danych dotyczących śmiertelności z powodu POChP w podziale na stopnie zaawansowania choroby uwzględniono dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej *Rutten-van Mülken 2007* [37].

W publikacji *Rutten-van Mülken 2007* [37] podano miesięczne prawdopodobieństwa zgonu w zależności od stopnia ciężkości POChP (rozważano stopnie: umiarkowany, ciężki, bardzo ciężki) wyznaczone na podstawie danych pacjentów włączonych do badania epidemiologicznego w Hiszpanii.

W niniejszej analizie, dla każdego stopnia ciężkości POChP przeliczono prawdopodobieństwo miesięczne na prawdopodobieństwo trzymiesięczne (odpowiadające długości cyklu modelu) przy założeniu wykładniczego rozkładu ryzyka zgonu w czasie, zgodnie ze wzorem:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - e^{(3 \cdot \ln(1 - p_{zgon_miesiac}))}$$

Przyjęto, że postać łagodna POChP (GOLD 1) nie wpływa na prawdopodobieństwo zgonu. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Prawdopodobieństwo zgonu z powodu POChP

Parametr	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu [37]	brak danych	0,001	0,002	0,008
Prawdopodobieństwo 3-miesięczne zgonu	nie dotyczy	0,003	0,006	0,024

W modelu uwzględniono również prawdopodobieństwo zgonu zależne od wieku i płci z populacji ogólnej według danych Głównego Urzędu Statystycznego (*Tablice Trwania życia 2014* [41], rozdział 2.3), które przeskalowano na prawdopodobieństwo trzymiesięczne (3 miesiące = ¼ roku) według poniższego wzoru

$$p_{zgon_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon_rok})^{\frac{1}{4}}$$

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 ogólnej, 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.

1.3.6. Dane dotyczące dawkowania

W poniższej tabeli przedstawiono zastosowane w analizie dawki leków ustalone w oparciu o dawkowanie z charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych oraz dawki uwzględnione w badaniach włączonych do analizy klinicznej [14].

Tabela 15. Dawkowanie leków

Substancja czynna (produkt leczniczy)	Zawartość opakowania	Dawkowanie	DD	Liczba DD w opak.	Źródło
LAMA/LABA w jednym inhalatorze					
TIO/OLO					
TIO/OLO (Spiolto® Respimat® 2,5 µg/2,5 µg, roztwór do inhalacji)	1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat®	Na jedną dawkę składają się dwie inhalacje z inhalatora Respimat®. Zalecana dawka wynosi 5 µg TIO i 5 µg OLO podanych w formie dwóch inhalacji z inhalatora Respimat® raz dziennie o tej samej porze. Nie należy przekraczać dziennej dawki.	5 µg/ 5 µg	30	ChPL Spiolto® Respimat® [4], <i>Buhl 2014</i> [21]
LAMA					
TIO					
TIO w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva® Respimat® 2,5 µg/dawkę odmierzoną, roztwór do inhalacji)	1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat®	Dwa rozpylenia z inhalatora Respimat® odpowiadają jednej dawce leczniczej. Dawką zalecaną dla dorosłych jest 5 µg TIO podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat®, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.	5 µg	30	ChPL Spiriva® Respimat® [6], <i>Buhl 2014</i> [21]
LAMA+LABA w osobnych inhalatorach					
TIO+FOR					
TIO w postaci proszku do inhalacji (Spiriva®, proszek do inhalacji w kapsułkach, 18 µg/dawkę inhalacyjną)	30 kapsułek twardych (blistry) lub 30 kapsułek twardych (blistry + Handihaler®)	Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler®. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.	18 µg	30	ChPL Spiriva® [5], <i>Tashkin 2009</i> [22]

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Substancja czynna (produkt leczniczy)	Zawartość opakowania	Dawkowanie	DD	Liczba DD w opak.	Źródło
FOR (Atimos®, Foradil®, Foramed®, Forastmin®, Formoterol®, Easyhaler®, Oxodil PPH®, Zafiron®)	Tabela 59	Zazwyczaj stosuje się jedną inhalację dwa razy na dobę (24 µg FOR na dobę).	24 µg	Tabela 20	ChPL Atimos® [7], ChPL Formoterol® Easyhaler® [8], <i>Tashkin 2009</i> [22]
TIO+SAL					
TIO w postaci proszku do inhalacji (Spiriva®, proszek do inhalacji w kapsułkach, 18 µg/dawkę inhalacyjną)	30 kapsułek twardych (blistry) lub 30 kapsułek twardych (blistry + Handihaler®)	Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler®. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.	18 µg	30	ChPL Spiriva® [5], <i>Aaron 2007</i> [23]
SAL (Pulmoterol®, Pulveril®, Serevent®, Serevent® Dysk®)	Tabela 59	Zazwyczaj stosuje się jedną (50 µg)/dwie (25 µg) inhalacje dwa razy na dobę (100 µg SAL na dobę).	100 µg	Tabela 20	ChPL Pulmoterol® [9], ChPL Pulveril® [10], <i>Aaron 2007</i> [23]
TIO+IND					
TIO w postaci proszku do inhalacji (Spiriva®, proszek do inhalacji w kapsułkach, 18 µg/dawkę inhalacyjną)	30 kapsułek twardych (blistry) lub 30 kapsułek twardych (blistry + Handihaler®)	Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler®. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.	18 µg	30	ChPL Spiriva® [5], <i>Mahler 2014</i> [33]
IND (Onbrez® Breezhaler®)	30 kapsułek + inhalator	Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 150 µg raz na dobę za pomocą inhalatora Breezhaler®.	150 µg	Tabela 20	ChPL Onbrez® Breezhaler® [11], <i>Mahler 2014</i> [33]
wGKS/LABA					
FLU/SAL					
FLU/SAL (Asaris®, Salmex®, Serevide 125®, Seretide Dysk 250®, Seretide 250®, Seretide Dysk 500®)	Tabela 59	Zalecana dawka leku to jedna inhalacja (dwie inhalacje – w przypadku produktu leczniczego Seretide®) dwa razy na dobę.	1000 µg/100 µg lub 500 µg/100 µg	Tabela 22	ChPL Asaris® [12], <i>Cazzola 2007</i> [25], <i>Hoshino 2013</i> [26], <i>Donohue 2015</i> [44]

1.3.7. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

Podstawowym celem leczenia POChP jest spowolnienie jej postępu, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie i leczenie zaostrzeń choroby [30].

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leczenia z udziałem technologii ocenianej – koszty produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (LAMA/LABA),
- koszty leczenia z udziałem technologii opcjonalnych:
 - monoterapii tiotropium w postaci roztworu do inhalacji,
 - leczenia skojarzonego LAMA+LABA (TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL stosowanych z osobnych inhalatorów) – w modelowaniu uwzględniono zmianę poziomu odpłatności tiotropium wynikającą z progresji choroby,
 - leczenia FLU/SAL (wGKS/LABA w jednym inhalatorze),
- koszty monitorowania pacjentów z populacji docelowej,
- koszty leczenia doraźnego/ratunkowego (ang. *rescue medication*),
- koszty leczenia zaostrzeń POChP.

Z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących częstości stosowania rehabilitacji oddechowej, tlenoterapii oraz szczepień przeciwko grypie w podziale na stopnie ciężkości zaawansowania POChP w warunkach polskich, nie uwzględniono ich kosztów (wymienione technologie medyczne powinny być dostosowane do stopnia obturacji oskrzeli, liczby zaostrzeń w wywiadzie oraz oceny objawów i oceny duszności [30]).

W analizie nie rozważano kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem TIO/OLO bądź jego komparatorów, co było podyktowane wynikami analizy efektywności klinicznej [14], gdzie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r.* [13]. Aktualny stan finansowania rozważanych w analizie produktów leczniczych zamieszczono w załączniku (Tabela 59).

Szczegóły przeprowadzonych kalkulacji przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

1.3.8. Koszty wnioskowanej technologii medycznej (LAMA/LABA)

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Spiolto® Respimat® wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Spiolto® Respimat® z ceną zbytu netto na poziomie ██████████ za opakowanie jednostkowe: 1 inhalator Respimat® i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych). Ponadto wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (zgodnie z obowiązującym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia* [13] żaden preparat złożony LAMA/LABA nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych – finansowane są tylko i wyłącznie produkty lecznicze LAMA i LABA w osobnych inhalatorach, co więcej *Analiza efektywności klinicznej* [14] wykazała przewagę skuteczności wnioskowanego leku w porównaniu z tiotropium).

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 Spiolto® Respimat® zostaną wyznaczone zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* [2]. Na podstawie prognoz producenta przyjęto, że lek będzie refundowany od września 2016 roku.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyliczenia dotyczące składowych kosztu produktu leczniczego Spiolto® Respimat®.

Tabela 16. Wyznaczenie ceny detalicznej brutto, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiolto® Respimat®

Element informacji o produkcie leczniczym/ składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Spiolto Respimat 2,5 mikrograma/2,5 mikrograma, roztwór do inhalacji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 inhalator Respimat® i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 inhalacji (30 dawek leczniczych)
Liczba DD (DDD)/ 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	Tak
Marża detaliczna/ opakowanie jednostkowe ³	██████████
Cena detaliczna ⁴ (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną)	██████████
Wysokość limitu finansowania ⁵	██████████
Czy lek stosowany jest dłużej niż 30 dni?	tak (lek stosowany w chorobie przewlekłej)
Odniesienie do płacy minimalnej ⁶ (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę)	92,50 PLN w 2016 r.
Czy miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę?	Nie
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ⁷	30% do wysokości limitu
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	██████████
Kwota refundacji NFZ	████████████████████

¹ z uwagi na brak określonej wielkości DDD dla połączenia tiotropium i olodaterolu w kalkulacjach zastosowano art. 5 *Ustawy o refundacji* [2], zgodnie z którym w przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD. Wiedząc, że wnioskowane opakowanie leku Spiolto® Respimat® zawiera 60 rozpyleń (2,5 µg tiotropium i 2,5 µg olodaterolu w jednej dawce), a DDD wynosi 5 µg dla tiotropium [18] i 5 µg dla olodaterolu (wartość tymczasowa [19]), to jako podstawę obliczeń dotyczących limitu finansowania, należy przyjąć liczbę 30. Powyższa wartość jest spójna z dawkowaniem opisanym w charakterystyce produktu leczniczego Spiolto® Respimat® [4] – zalecana dawka wynosi 5 mikrogramów tiotropium i 5 mikrogramów olodaterolu podanych w formie dwóch inhalacji z inhalatora Respimat® raz dziennie o tej samej porze.

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

³ zgodnie z zapisami art. 7 ust. 4 *Ustawy o refundacji* [2];

⁴ przy założeniu utworzenia odrębnej grupy limitowej,

⁵ zgodnie z zapisami art. 15 ust. 9 *Ustawy o refundacji* [2];

⁶ wysokość minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r. wynosi 1 850 PLN [20];

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

W kalkulacjach uwzględniono koszt dziennej terapii z udziałem produktu leczniczego Spiolto® Respimat® przyjęty w odniesieniu do leczenia podtrzymującego pacjentów z POChP (dawkowanie leku opisano w rozdziale 1.3.6).

Tabela 17. Koszty leczenia z udziałem TIO/OLO

Lek	Liczba dostarczanych dawek w opakowaniu	Liczba dziennych dawek w opakowaniu	Koszt dziennej terapii [PLN]	
			perspektywa NFZ	perspektywa wspólna
Spiolto® Respimat® (TIO/OLO)	60	30		

1.3.9. Koszty technologii opcjonalnych

W niniejszej analizie uwzględniono koszty refundowanych technologii opcjonalnych (LAMA, LAMA+LABA, wGKS/LABA) stosowanych w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W kalkulacjach wykorzystano ceny opakowań, w których dawka leku jest równa dawce zalecanej (patrz rozdział 1.3.6), lub dawka zalecana jest wielokrotnością dawki leku w opakowaniu, co pozwoliło na oszacowanie średnich kosztów zalecanych dawek dziennych. Nie rozważano opakowań o dawce innej niż wskazana w Tabeli 15 (dotyczy produktów leczniczych: Onbrez® Breezhaler®, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg; Oxis® Turbuhaler®, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę; Oxis® Turbuhaler®, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę).

Koszty leczenia z udziałem tiotropium

Koszty tiotropium (grupa limitowa 201.2, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe*) oszacowano w oparciu o *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku* [13]. Podstawę obliczeń kosztów terapii z udziałem TIO stanowił średni koszt za dzienną dawkę leku.

W przypadku produktu leczniczego Spiriva®, który jest refundowany *we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach* (30% odpłatność pacjenta do wysokości limitu finansowania) oraz w *ciężkiej postaci POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową* (odpłatność ryczałtowa) uwzględniono dwie kategorie odpłatności świadczeniobiorcy w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Spiriva® [5] bromek tiotropiowy w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach może być stosowany wyłącznie wziewnie oraz wyłącznie przy użyciu inhalatora Handihaler®, który należy wymieniać co rok. Oznacza to, że pacjenci z POChP stosujący TIO w postaci proszku do inhalacji, a więc leczeni z udziałem produktu leczniczego Spiriva® (kod EAN 5909990985111) powinni, ze względu na konieczność wymiany inhalatora, przynajmniej raz do roku zakupić opakowanie preparatu Spiriva® zawierające urządzenie Handihaler® (kod EAN 5909990985128). W związku z powyższym w oszacowaniach kosztu TIO w zależności od stopnia ciężkości POChP wykorzystano kalkulacje dotyczące liczby zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Spiriva® uwzględniające obecność inhalatora w opakowaniu oraz kategorię odpłatności świadczeniobiorcy (szczegóły zostały przedstawione w dokumencie elektronicznym dołączonym do analizy wpływu na system ochrony zdrowia [16]). W poniższej tabeli przedstawiono koszty produktów leczniczych zawierających tiotropium.

Tabela 18. Koszty leczenia z udziałem TIO

LAMA	Produkt leczniczy	DD [µg]	Liczba DD w opak.	Koszt/DD		Udziały opakowań	Średni ważony koszt/DD	
				persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Tiotropium	Spiriva (poziom odpłatności 30%)	18	30	3,28	4,69	87,59%	3,28*	4,71*
	Spiriva (+Handihaler) (poziom odpłatności 30%)	18	30	3,28	4,87	12,41%		
	Spiriva (poziom odpłatności ryczałt)	18	30	4,58	4,69	91,15%	4,58*	4,70*

LAMA	Produkt leczniczy	DD [µg]	Liczba DD w opak.	Koszt/DD		Udziały opakowań	Średni ważony koszt/DD	
				persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
	Spiriva (+Handihaler) (poziom odpłatności ryczałt)	18	30	4,58	4,87	8,85%		
	Spiriva Respimat	18	30	3,28	4,84	100,00%	3,28	4,84

*założono, że pacjenci w łagodnej i umiarkowanej postaci choroby (stopień zaawansowania GOLD 1 i GOLD 2) stosujący TIO w postaci proszku do inhalacji będą otrzymywać lek za odpłatnością 30%, natomiast pacjenci z ciężką postacią choroby, dla których wartość FEV₁<50% (GOLD 3 i GOLD 4) za odpłatnością ryczałtową.

W ramach analizy wrażliwości rozważono możliwość zmiany kosztów leczenia z udziałem tiotropium, gdyż zgodnie z prognozami przeprowadzonymi w ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia [16] począwszy od marca 2016 r. podstawę limitu w grupie 201.2 stanowić będzie lek Seebri® Breezhaler®. Nowe koszty leków zawierających tiotropium, będące konsekwencją zmianą podstawy limitu finansowania, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Koszty leczenia z udziałem TIO – analiza wrażliwości

LAMA	Produkt leczniczy	DD [µg]	Liczba DD w opak.	Koszt/DD		Udziały opakowań	Średni ważony koszt/DD	
				persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Tiotropium	Spiriva (poziom odpłatności 30%)	18	30	3,18	4,68	87,59%	3,18*	4,70*
	Spiriva (+Handihaler) (poziom odpłatności 30%)	18	30	3,18	4,87	12,41%		
	Spiriva (poziom odpłatności ryczałt)	18	30	4,43	4,68	91,15%	4,43*	4,70*
	Spiriva (+Handihaler) (poziom odpłatności ryczałt)	18	30	4,43	4,87	8,85%		
	Spiriva Respimat	18	30	3,18	4,83	100,00%	3,18	4,83

*założono, że pacjenci w łagodnej i umiarkowanej postaci choroby (stopień zaawansowania GOLD 1 i GOLD 2) stosujący TIO w postaci proszku do inhalacji będą otrzymywać lek za odpłatnością 30%, natomiast pacjenci z ciężką postacią choroby, dla których wartość FEV₁<50% (GOLD 3 i GOLD 4) za odpłatnością ryczałtową.

Koszty leczenia z udziałem terapii skojarzonej LAMA+LABA

Koszty produktów leczniczych LABA z grupy limitowej 198.0, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe* oszacowano w oparciu o *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku* [13]. Podstawę obliczeń kosztów terapii z udziałem danej substancji czynnej stanowił jej średni koszt za dzienną dawkę leku. Szczegóły przeprowadzonych kalkulacji zostały opisane w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [16]. W poniższej tabeli przedstawiono koszty produktów leczniczych zawierających formoterol, salmeterol i indakaterol.

Tabela 20. Koszty leczenia z udziałem leków z grupy LABA

LABA	Produkt leczniczy	DD [µg]	Liczba DD w opak.	Koszt/DD		Udziały opakowań	Średni ważony koszt/DD	
				persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Formoterol	Atimos	24	60	1,80	2,00		1,80	1,99
	Foradil	24	30	1,80	2,32			
	Foramed	24	30	1,80	1,98			
	Forastmin	24	30	1,80	1,99			
	Formoterol Easyhaler	24	60	1,80	1,92			
	Oxodil PPH (60 kaps.)	24	30	1,80	2,02			
	Oxodil PPH (120 szt.)	24	60	1,80	1,91			
	Zafiron (120 kaps.)	24	60	1,80	1,91			

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

LABA	Produkt leczniczy	DD [µg]	Liczba DD w opak.	Koszt/DD		Udziały opakowań	Średni ważony koszt/ DD	
				persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
	Zafiron (60 kaps.)	24	30	1,80	2,02			
Indakaterol	Onbrez Breezhaler, 150 µg (30 kaps.)	150	30	1,34	3,75	100,00%	1,34	3,75
Salmeterol	Pulmoterol (60 kaps.)	100	30	1,80	2,03			
	Pulmoterol (90 kaps.)	100	45	1,80	1,98			
	Pulmoterol (120 szt.)	100	60	1,80	1,93			
	Pulveril	100	30	1,80	2,14		1,80	2,05
	Serevent	100	30	1,80	2,50			
	Serevent Dysk	100	30	1,80	2,56			

W niniejszej analizie rozważono koszty następujących terapii skojarzonych: TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL stosowanych z dwóch osobnych inhalatorów. Poniżej zestawiono koszty poszczególnych politerapii w zależności od stopnia zaawansowania POChP u pacjenta oszacowane na podstawie danych z Tabela 18 i Tabela 20.

Tabela 21. Koszty terapii skojarzonej LAMA+LABA stosowanej z osobnych inhalatorów

Rodzaj terapii skojarzonej	Średni koszt dzienny			
	GOLD 1, GOLD 2		GOLD 3, GOLD 4	
	perspektywa NFZ	perspektywa wspólna	perspektywa NFZ	perspektywa wspólna
Analiza podstawowa				
TIO+FOR (tiotropium+formoterol)	5,08	6,70	6,38	6,69
TIO+IND (tiotropium+indakaterol)	4,62	8,46	5,92	8,45
TIO+SAL (tiotropium+salmeterol)	5,08	6,76	6,38	6,75
Analiza wrażliwości				
TIO+FOR (tiotropium+formoterol)	4,98	6,69	6,23	6,68
TIO+IND (tiotropium+indakaterol)	4,51	8,45	5,77	8,44
TIO+SAL (tiotropium+salmeterol)	4,98	6,75	6,23	6,74

Przedstawione wartości zostały oszacowane na podstawie danych z Tabela 20 i Tabela 18 (lub Tabela 19).

Koszty leczenia z udziałem FLU/SAL

Koszty produktów leczniczych z grup limitowych 199.2, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach*, 199.3, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach* oszacowano w oparciu o *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku* [13]. Z uwagi na dawki zastosowane w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [14] uwzględniono jedynie produkty złożone ze średnimi i wysokimi dawkami wGKS w jednym inhalatorze. Podstawę obliczeń kosztów terapii z udziałem FLU/SAL stanowił średni koszt za dzienną dawkę leku (patrz rozdział 1.3.6). Szczegóły przeprowadzonych kalkulacji zostały opisane w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [16]. W poniższej tabeli przedstawiono koszty produktów leczniczych zawierających rozważany lek z grupy wGKS/LABA.

Tabela 22. Koszty leczenia z udziałem FLU/SAL w jednym inhalatorze

FLU/SAL	Produkt leczniczy	Liczba DD w opak.	Koszt/DD		Udziały opakowań	Średni ważony koszt/DD	
			persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
średnie dawki	Asaris, 250+50 (µg + µg)	30	3,15	3,26		3,45	4,02
	Salmex, 250+50 (µg + µg)	30	3,15	3,26			
	Seretide 125, 125+25 µg	30	3,15	3,98			
	Seretide Dysk 250, 250+50 µg	30	3,19	4,23			
wysokie dawki	Asaris, 500+50 (µg + µg)	30	3,63	4,23		3,45	4,02
	Salmex, 500+50 (µg + µg)	30	3,63	4,23			
	Seretide 250, 250+25 µg	30	3,63	5,88			
	Seretide Dysk 500, 500+50 µg	30	3,63	5,45			

1.3.10. Koszty leczenia doraźnego (leczenie ratunkowe)

Krótko działające β_2 -mimetyki w postaci wziewnej (SABA) należą do leków stosowanych doraźnie w razie duszności w każdej postaci POChP [30].

W badaniach włączonych do analizy klinicznej [14] leczenie doraźne rozumiano jako zastosowanie salbutamolu/ albuterolu w dawce 100 µg/dawkę inhalacyjną. Biorąc pod uwagę leki refundowane w Polsce [13] w modelu uwzględniono średni koszt stosowania salbutamolu 100 µg/dawkę w postaci proszku bądź aerozolu do inhalacji ważony udziałami poszczególnych opakowań w ich łącznej sprzedaży w 2014 roku [47]. Skalkulowany średni koszt jednostkowy (koszt za 1 dawkę inhalacyjną równą 100 µg) salbutamolu zestawiono poniżej.

Tabela 23. Koszty leczenia doraźnego z udziałem SABA

SABA	Produkt leczniczy	Dawka [µg]	Liczba dawek w opak.	Koszt/dawka inhalacyjna		Udziały opakowań	Średni ważony koszt/dawka inh.	
				persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Salbutamol	Aspulmo, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg	100	200	0,05	0,06	0,00%	0,05	0,07
	Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	100	200	0,05	0,13	1,33%		
	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	100	200	0,05	0,06	4,66%		
	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	100	200	0,05	0,07	94,00%		

Zużycie leków stosowanych doraźnie po 12 tygodniach leczenia z udziałem TIO/OLO w postaci średniej liczby dawek inhalacyjnych (100 µg) w przeliczeniu na dobę otrzymano w wyniku metaanalizy badań włączonych do analizy klinicznej [14] (TONADO1, TONADO2, OTEMTO1, OTEMTO2). W odniesieniu do rozważanego parametru stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników, a zatem przeprowadzono metaanalizę używając efektów losowych.

W niniejszej analizie wykorzystano średnią różnicę w zaobserwowanej zmianie zużycia leków SABA pomiędzy analizowanymi technologiami oraz wartość bazową dla grupy leczonej TIO/OLO. W przypadku wyniku nieistotnego statystycznie bądź braku wyniku nie uwzględniono ww. różnicy (brak wpływu leków na leczenie doraźne).

Tabela 24. Zużycie leków ratunkowych po 12 tygodniach (liczba dawek/dzień)

Wartość bazowa (TIO/OLO)	Średnia różnica	
	Porównanie	Zastosowana w analizie wartość
1,814 (1,684; 1,944)	TIO/OLO vs TIO	-0,708
	TIO/OLO vs TIO+FOR	0,00
	TIO/OLO vs TIO+IND	
	TIO/OLO vs TIO+SAL	
	TIO/OLO vs FLU/SAL	-0,428

W ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywne wartości różnic w zużyciu leków ratunkowych otrzymane na podstawie wyników badań po 24 tygodniach leczenia. Analizując wykres przedstawiający zmianę średniego dziennego zużycia leków ratunkowych w ciągu 52 tygodni leczenia (*Buhl 2014* [21]) można stwierdzić, iż średnie zużycie w poszczególnych ramionach jest względnie stałe w czasie.

W badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej nie podano informacji dotyczących średniego dziennego zużycia salbutamolu w podziale na stopnie zaawansowania POChP, w związku z czym w analizie zastosowano jednakowe koszty SABA stosowanych doraźnie w każdym stadium przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

1.3.11. Koszty monitorowania leczenia

W ramach kosztów leczenia POChP należy uwzględnić koszty wizyt monitorujących przebieg leczenia, które są prowadzone przez specjalistów (pulmonologów) oceniających aktualne zaawansowanie choroby i indywidualne potrzeby pacjenta. Omawiane koszty ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego (budżet NFZ), a zatem są one jednakowe zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej.

Dane na temat średniej rocznej liczby wizyt kontrolnych u lekarza specjalisty odbywanych przez pacjenta z POChP (w zależności od stopnia zaawansowania choroby) zostały zaczerpnięte z polskiego badania *Boros 2012* [27].

Tabela 25. Średnia roczna liczba rutynowych wizyt kontrolnych u specjalisty

Parametr	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Średnia liczba wizyt/ pacjent/rok	4,94	5,7	3,37	7,13
Średnia liczba wizyt/ pacjent/cykl	1,24	1,43	0,84	1,78

Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc [30] badanie spirometryczne jest podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym określeniu stopnia zaawansowania obturacji oskrzeli, ocenie ryzyka zaostrzeń choroby i oszacowaniu rokowania. Parametry spirometryczne służą również do monitorowania przebiegu choroby i oceny skuteczności prowadzonego leczenia [30].

W związku z powyższym założono, że w ramach wizyty w poradni pulmonologicznej wykonywane jest badanie spirometryczne. Wartość punktową omawianego świadczenia przyjęto zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (załącznik nr 5a do *Zarządzenia nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r.* [29]).

Tabela 26. Koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia pacjentów z POChP

Procedura	Kod produktu i nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punkt. świadczenia [pkt.]	Średni koszt/ pkt. [PLN]	Średni koszt jednostkowy [PLN]
89.383 Badanie spirometryczne	5.30.00.0000015 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	5	10,53*	52,65

*średnia cena punktu na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych – świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc [46]

W poniższej tabeli przedstawiono koszty monitorowania przypadające na pacjenta chorego na POChP w podziale na stopień zaawansowania choroby.

Tabela 27. Średni koszt monitorowania leczenia POChP

Parametr	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Średni koszt monitorowania leczenia/ pacjent/ cykl [PLN]	65,02	75,03	44,36	93,85

1.3.12. Koszty leczenia zaostrzeń

Zaostrzenie POChP jest to ostry incydent charakteryzujący się nasileniem objawów ze strony układu oddechowego ponad zwykłą, codzienną zmienność, który zmusza do zmiany dotychczasowego leczenia [30]. W przypadku analizy zaostrzeń POChP (patrz analiza kliniczna [14]) możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego względem tylko dwóch komparatorów: TIO+SAL oraz TIO. Na podstawie przeprowadzonego porównania wskazano na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami w częstotliwości występowania zaostrzeń podczas 52-tygodniowego okresu leczenia (brak danych dostępnych w podziale na stopnie ciężkości zaawansowania POChP).

W analizie rozważono średni koszt leczenia ciężkich zaostrzeń choroby oraz zaostrzeń innych niż ciężkie (łagodnych/umiarkowanych). Założono, że ciężkie zaostrzenia wymagają hospitalizacji, natomiast zaostrzenia POChP o umiarkowanym nasileniu wymagają zastosowania doustnych glikokortykosteroidów (dGKS) oraz u części chorych antybiotyków [30].

Zużycie zasobów związane z leczeniem zaostrzeń choroby w postaci średniej rocznej liczby hospitalizacji odbywanych przez pacjenta z POChP oraz liczby terapii z zastosowaniem antybiotyków i doustnych GKS w zależności od stopnia zaawansowania choroby zostało oszacowane na podstawie polskiego badania *Boros 2012* [27]. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane dane.

Tabela 28. Zużycie zasobów związane z leczeniem zaostrzeń

Parametr	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Odsetek pacjentów hospitalizowanych/ rok			35,30%	
Średnia liczba hospitalizacji/ rok	1,53	1,41	1,87	2,5
Odsetek pacjentów stosujących systemowe steroidy / rok			42,30%	
Średnia liczba terapii z użyciem dGKS/ rok	1,76	1,97	2,68	3,92
Odsetek pacjentów stosujących antybiotykoterapię / rok			78,20%	
Średnia liczba antybiotykoterapii/ rok	1,94	2,24	3,01	3,83

Zużycie szybko i krótko działających β_2 -mimetyków wziewnych będących lekami stosowanymi w leczeniu zaostrzeń POChP uwzględniono w ramach leczenia doraźnego (patrz rozdział 1.3.10).

Koszt hospitalizacji chorego z powodu ciężkich zaostrzeń POChP został oszacowany po zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy JGP: D46: „POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego” (zgodnie z Zarządzeniem nr 110/2015/BP Prezesa NFZ [34]).

Tabela 29. Koszty jednostkowe hospitalizacji związane z ciężkim zaostrzeniem POChP

Kod produktu i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa – hospitalizacja	Liczba dni finansowana grupą	Średni koszt/pkt.* [PLN]	Średni koszt jednostkowy [PLN]
5.51.01.0004046 D46 POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego	36	20	52	1 872

*średnia cena punktu w zakresie leczenie szpitalne - choroby płuc - hospitalizacja [46]

Średni czas trwania zaostrzenia w grupie hospitalizowanych pacjentów w polskim badaniu kosztów zaostrzeń POChP *Jahnz-Różyk 2008* [35] wyniósł 11,2 dnia. Zatem średnia długość hospitalizacji w zaostrzeniu POChP nie przekracza limitowanej liczby 20 dni pobytu finansowaną grupą.

W analizie przyjęto, że postępowanie diagnostyczne u chorych z umiarkowanym zaostrzeniem POChP obejmuje zastosowanie doustnych glikokortykosteroidów (dGKS) i antybiotyków. Do najczęściej stosowanych dGKS należą prednizon i prednizolon, które podawane są przez 10-14 dni w dawce 30-40 mg/dobę [30]. Biorąc pod uwagę leki refundowane w Polsce [13] w modelu posłużono się średnim kosztem za jednostkę (mg) prednizonu (uwzględniono leki w zakresie wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: *Obturacyjne choroby płuc*) ważonym udziałami zrefundowanych mg preparatów zawierających rozważane substancje. Zastosowano przy tym dane o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków zawierających prednizon za 2014 rok [47].

Tabela 30. Koszty jednostkowe dGKS

dGKS	Produkt leczniczy	Dawka [mg]	Liczba dawek w opak.	Koszt/mg		Udziały opakowań	Średni ważony koszt/mg	
				persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Prednizon	Encorton, tabl., 1 mg	1	20	0,00	0,42	0,40%	0,05	0,10
	Encorton, tabl., 5 mg	5	20	0,04	0,12	20,42%		
	Encorton, tabl., 10 mg	10	20	0,06	0,10	38,62%		
	Encorton, tabl., 20 mg	20	20	0,06	0,07	40,56%		
	Encorton, tabl., 5 mg	5	100	0,05	0,06	0,00%		

Zgodnie z zaleceniami PTChP przyjęto stosowanie prednizonu w dawce 30 mg na dobę przez średnio 12 dni [30].

Tabela 31. Koszty leczenia z udziałem dGKS

Substancja czynna	DD [mg]	Długość leczenia	Średni koszt/DD		Średni koszt/cykl leczenia	
			persp. NFZ	persp. wspólna	persp. NFZ	persp. wspólna
Prednizon	30	12 dni	1,62	2,88	19,49	34,60

Klasycznym wskazaniem do zastosowania antybiotyków w zaostrzeniach przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest obecność ropnej plwociny [30]. W leczeniu zaostrzeń POChP u chorych bez dodatkowych obciążeń antybiotykami pierwszego wyboru są: amoksycylina lub amoksycylina z kwasem klawulanowym [30]. Biorąc pod uwagę leki refundowane w Polsce [13] oraz poziom odpłatności pacjenta w modelu uwzględniono preparaty

zawierające amoksycylinę w postaci tabletek lub kapsułek. W celu oszacowania kosztów antybiotykoterapii posłużono się średnim kosztem za jednostkę (g) amoksycyliny ważonym udziałami zrefundowanych jednostek preparatów zawierających rozważaną substancję czynną. Zastosowano przy tym dane o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków zawierających amoksycylinę za 2014 rok [47].

Tabela 32. Koszty jednostkowe amoksycyliny

Antybiotyki	Produkt leczniczy	Dawka [g]	Liczba dawek w opak.	Koszt/mg		Udziały opakowań	Średni ważony koszt/mg	
				persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Amoksycylina	Amotaks, tabl., 1 g	1	16	0,69	1,00	12,18%	0,70	0,92
	Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	0,5	16	0,49	1,28	0,73%		
	Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	0,5	20	0,57	0,89	0,00%		
	Amotaks, tabl., 1 g	1	20	0,73	0,89	0,05%		
	Amotaks DIS, tabl., 500 mg	0,5	16	0,49	1,03	0,59%		
	Amotaks DIS, tabl., 750 mg	0,75	16	0,62	0,99	1,50%		
	Amotaks DIS, tabl., 1 g	1	16	0,69	0,92	8,64%		
	Amotaks Dis, tabl., 500 mg	0,5	20	0,57	0,89	0,00%		
	Amotaks Dis, tabl., 750 mg	0,75	20	0,67	0,89	0,01%		
	Amotaks Dis, tabl., 1 g	1	20	0,73	0,89	0,04%		
	Duomox, tabl., 250 mg	0,25	20	0,25	1,41	0,19%		
	Duomox, tabl., 500 mg	0,5	20	0,57	1,18	2,42%		
	Duomox, tabl., 1000 mg	1	20	0,73	0,89	55,23%		
	Duomox, tabl., 375 mg	0,375	20	0,46	1,27	0,33%		
	Duomox, tabl., 750 mg	0,75	20	0,67	0,92	6,08%		
	Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	0,25	16	0,09	1,04	0,01%		
	Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	0,5	16	0,49	1,03	0,44%		
	Ospamox, tabl. powl., 0,5 g	0,5	16	0,49	0,98	0,18%		
	Ospamox, tabl. powl., 0,75 g	0,75	16	0,62	0,93	0,47%		
	Ospamox, tabl. powl., 1 g	1	16	0,67	0,87	5,88%		
Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg	1	20	0,73	0,89	4,99%			
Ospamox 500 mg, tabl. powl., 500 mg	0,5	20	0,57	0,93	0,02%			
Ospamox 750 mg, tabl. powl., 750 mg	0,75	20	0,67	0,92	0,03%			

Zgodnie z zaleceniami PTChP przyjęto, że u chorych skuteczna i wystarczająca jest krótka (5-dniowa) antybiotykoterapia [30]. W przypadku leczenia zakażeń zalecane dawkowanie amoksycyliny u dorosłych to 0,75-1,5 g/dobę w 2-3 dawkach podzielonych [36]. Na podstawie powyższych informacji przyjęto, że chorzy przyjmują amoksycylinę w dawce 0,75 g dwa razy dziennie przez okres 5 dni.

Tabela 33. Koszty leczenia z udziałem amoksycyliny

Substancja czynna	DD [g]	Długość leczenia	Średni koszt/DD		Średni koszt/cykl leczenia	
			persp. NFZ	persp. wspólna	persp. NFZ	persp. wspólna
Amoksycylina	1,5	5 dni	1,05	1,38	5,25	6,91

Na podstawie przedstawionych powyżej danych skalkulowano średnie koszty leczenia zaostrzeń przypadające na pacjenta chorego na POChP.

Tabela 34. Koszty związane z leczeniem zaostrzeń

Parametr	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Perspektywa NFZ				
Koszt hospitalizacji/ pacjent/rok [PLN]	1 011,05	931,75	1 235,73	1 652,04
Koszt terapii z użyciem dGKS/ pacjent/rok [PLN]	14,51	16,24	22,09	32,31
Koszt antybiotykoterapii/ pacjent/rok [PLN]	7,97	9,20	12,36	15,73
Perspektywa wspólna				
Koszt hospitalizacji/ pacjent/rok [PLN]	1 011,05	931,75	1 235,73	1 652,04
Koszt terapii z użyciem dGKS/ pacjent/rok [PLN]	25,76	28,84	39,23	57,38
Koszt antybiotykoterapii/ pacjent/rok [PLN]	10,48	12,10	16,26	20,69

1.3.13. Zestawienie kosztów

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione w analizie koszty leczenia POChP w podziale na stopnie zaawansowania choroby.

Tabela 35. Zestawienie kosztów uwzględnionych w modelu

Kategoria kosztu	Koszt/pacjent/cykl (3 miesiące) [PLN]							
	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Leczenie z udziałem TIO/OLO								
Monoterapia TIO	299,39 (analiza wrażliwości – 289,99)				441,38 (analiza wrażliwości – 440,74)			
Terapia skojarzona TIO+FOR	463,76 (analiza wrażliwości – 454,36)	582,35 (analiza wrażliwości – 568,91)	611,13 (analiza wrażliwości – 610,49)	610,52 (analiza wrażliwości – 609,88)				
Terapia skojarzona TIO+IND	421,27 (analiza wrażliwości – 411,87)	539,87 (analiza wrażliwości – 526,42)	771,81 (analiza wrażliwości – 771,18)	771,21 (analiza wrażliwości – 770,57)				
Terapia skojarzona TIO+SAL	463,76 (analiza wrażliwości – 454,36)	582,35 (analiza wrażliwości – 568,91)	616,58 (analiza wrażliwości – 615,94)	615,97 (analiza wrażliwości – 615,33)				
Leczenie z udziałem FLU/SAL	315,10				366,69			
Leczenie ratunkowe	8,92 (TIO/OLO; TIO+FOR, TIO+IND; TIO+SAL)				11,71 (TIO/OLO; TIO+FOR, TIO+IND; TIO+SAL)			
	12,40 (TIO w postaci roztworu do inhalacji)				16,28 (TIO w postaci roztworu do inhalacji)			
	11,02 (FLU/SAL)				14,47 (FLU/SAL)			
Monitorowanie leczenia	65,02	75,03	44,36	93,85	65,02	75,03	44,36	93,85
Koszty leczenia zaostrzeń choroby	258,38	239,30	317,55	425,02	261,82	243,17	322,80	432,53

1.3.14. Proponowany instrument dzielenia ryzyka

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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami) [2].



1.3.15. Współczynnik *compliance*

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.

W związku z brakiem długoterminowych danych w niniejszej analizie uwzględniono *compliance* na poziomie 100% niezależnie od stosowanego leczenia.

Założenie o pełnym stosowaniu się do zaleceń lekarskich można uznać za konserwatywne, tj. na niekorzyść produktu leczniczego Spiolto® Respimat®, który jest technologią medyczną o wyższych kosztach w porównaniu do technologii opcjonalnych TIO oraz FLU/SAL (wyższy *compliance* przekłada się na większe różnice w kosztach na niekorzyść produktu leczniczego Spiolto® Respimat®).

1.3.16. Użyteczności

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej (dorośli pacjenci z POChP) w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *Cochrane*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*. Strategię wyszukiwania w bazie *Pubmed* skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono w rozdziale 2.2 (wyszukiwanie zakończono dnia 03.11.2015 r.). Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność u chorych z poszczególnymi stopniami zaawansowania choroby (wg GOLD).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

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

W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE) dla populacji europejskiej, bądź dane dla populacji polskiej. Źródło danych w przypadku odnalezienia zarówno badania pierwotnego jak i publikacji o charakterze

wtórny bazującej na wartościach użyteczności z wyszukanego badania pierwotnego stanowiła publikacja pierwotna.

Danych na temat wartości użyteczności dla stanów zdrowia GOLD 2-GOLD 4 dostarczyła publikacja *Rutten-van Mølken 2006* [49], w której przedstawiono wyniki badania jakości życia chorych z rozważanej populacji docelowej (w tym polskich pacjentów) w podziale na stopnie zaawansowania choroby. Wartość użyteczności dla pacjentów w łagodnej postaci choroby (GOLD 1) została zaczerpnięta z badania *Ståhl 2005* [48] przeprowadzonego wśród pacjentów ze zdiagnozowanym POChP sklasyfikowanych do odpowiednich grup według kryteriów GOLD. W obu pracach użyteczności zostały wyznaczone w oparciu o kwestionariusz EQ-5D.

Warto dodać, iż analogiczny zestaw użyteczności dla stanów GOLD 1-GOLD 4 (*Rutten-van Mølken 2006* [49], *Ståhl 2005* [48]) został wykorzystany w analizie ekonomicznej *Menn 2012* [53], natomiast danych z badania *Rutten-van Mølken 2006* [49] użyto w modelach *Hettle 2012* [38], *Gani 2010* [52] i *Oostenbrink 2008* [54].

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości otrzymane za pomocą skali VAS w populacji polskiej (*Boros 2012* [27]).

Założono konserwatywnie, że użyteczności dla danego przyjmą taką samą wartość niezależnie od stosowanego leczenia. Charakterystykę włączonych publikacji dotyczących użyteczności wraz z podaniem powodu nieuwzględnienia w analizie podstawowej zestawiono w rozdziale 2.2.2.

Tabela 36. Wyjściowe wartości użyteczności

Wariant analizy	Stany zdrowia				Źródło
	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	
Analiza podstawowa	0,84	0,787	0,750	0,647	<i>Ståhl 2005</i> [48] <i>Rutten-van Mølken 2006</i> [49]
Analiza wrażliwości	0,7304	0,6256	0,4456	0,3205	<i>Boros 2012</i> [27]

1.4. 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* [2] 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 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 41 985 PLN [17].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 125 955 PLN/QALY (3 x 41 985 PLN).

1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 37. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum	
<i>Parametry kosztowe</i>					
Koszty produktu leczniczego Spiolto® Respimat® [PLN]	wariant z RSS	perspektywa NFZ: ██████ perspektywa wspólna: (Tabela 16; Tabela 17)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Wielkości kwoty refundacji oraz dopłat świadczeniobiorcy mają charakter stawek urzędowych, w związku z czym nie posiadają zakresu zmienności.
	wariant bez RSS	perspektywa NFZ: ██████ perspektywa wspólna: (Tabela 16; Tabela 17)			
Koszty TIO w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) [PLN]		perspektywa NFZ: 3,28/DD, perspektywa wspólna: 4,84/DD (Tabela 18)		perspektywa NFZ: 3,18/DD, perspektywa wspólna: 4,83/DD (Tabela 19)	Na podstawie danych z <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia</i> [13]. W analizie wrażliwości rozważono możliwość zmiany kosztów leczenia z udziałem tiotropium będące konsekwencją zmianą podstawy limitu finansowania w grupie 201.2.
		perspektywa NFZ: 3,28/DD, perspektywa wspólna: 4,71/DD (Tabela 18)			
Koszty TIO w postaci proszku do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva®) [PLN]	GOLD 1	perspektywa NFZ: 3,28/DD, perspektywa wspólna: 4,71/DD (Tabela 18)		perspektywa wspólna: 4,87/DD (Tabela 18)	Na podstawie danych z <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia</i> [13]. W analizie wrażliwości przyjęto wartość minimalną i maksymalną.
	GOLD 2	perspektywa NFZ: 4,58/DD, perspektywa wspólna: 4,70/DD (Tabela 18)			
Koszty TIO w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva®) [PLN]	GOLD 1	perspektywa NFZ: 3,28/DD, perspektywa wspólna: 4,71/DD (Tabela 18)		perspektywa NFZ: 3,18/DD, perspektywa wspólna: 4,70/DD (Tabela 19)	Rozważono możliwość zmiany kosztów leczenia z udziałem TIO będące konsekwencją zmianą podstawy limitu finansowania w grupie 201.2.
	GOLD 2	perspektywa NFZ: 4,58/DD, perspektywa wspólna: 4,70/DD (Tabela 18)			
Koszty TIO (leczenie skojarzone)	GOLD 3	koszty TIO w postaci roztworu do inhalacji - produkt leczniczy Spiriva® (Tabela 18)		koszty TIO w postaci roztworu do inhalacji - produkt leczniczy Spiriva® (Tabela 18)	W ramach analizy wrażliwości rozważono leczenie skojarzone z wykorzystaniem TIO w postaci roztworu (zamiast proszku) do inhalacji podawanego z LABA.
	GOLD 4	koszty TIO w postaci roztworu do inhalacji - produkt leczniczy Spiriva® (Tabela 18)			

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum	
Koszty leczenia z udziałem FOR [PLN]	perspektywa NFZ: 1,80/DD, perspektywa wspólna: 1,99/DD (Tabela 20)	perspektywa NFZ: 1,80/DD, perspektywa wspólna: 2,32/DD (Tabela 20)	perspektywa NFZ: 1,80/DD, perspektywa wspólna: 1,91/DD (Tabela 20)	perspektywa NFZ: 1,80/DD, perspektywa wspólna: 2,32/DD (Tabela 20)	Na podstawie danych z <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia</i> [13]. W analizie wrażliwości przyjęto wartość minimalną i maksymalną.
Koszty leczenia z udziałem IND [PLN]	perspektywa NFZ: 1,34/DD, perspektywa wspólna: 3,75/DD (Tabela 20)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Na podstawie danych z <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia</i> [13].
Koszty leczenia z udziałem SAL [PLN]	perspektywa NFZ: 1,80/DD, perspektywa wspólna: 2,05/DD (Tabela 20)	perspektywa NFZ: 1,80/DD, perspektywa wspólna: 1,93/DD (Tabela 20)	perspektywa NFZ: 1,80/DD, perspektywa wspólna: 1,93/DD (Tabela 20)	perspektywa NFZ: 1,80/DD, perspektywa wspólna: 2,56/DD (Tabela 20)	Na podstawie danych z <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia</i> [13]. W analizie wrażliwości przyjęto wartość minimalną i maksymalną.
Koszty leczenia z udziałem FLU/SAL [PLN]	perspektywa NFZ: 3,45/DD, perspektywa wspólna: 4,02/DD (Tabela 22)	perspektywa NFZ: 3,15/DD, perspektywa wspólna: 3,26/DD (Tabela 22)	perspektywa NFZ: 3,15/DD, perspektywa wspólna: 3,26/DD (Tabela 22)	perspektywa NFZ: 3,63/DD, perspektywa wspólna: 5,88/DD (Tabela 22)	Na podstawie danych z <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia</i> [13]. W analizie wrażliwości przyjęto wartość minimalną i maksymalną.
Koszty leczenia doraźnego z udziałem SABA [PLN]	perspektywa NFZ: 0,05/DD, perspektywa wspólna: 0,07/DD (Tabela 23)	perspektywa NFZ: 0,06/DD, perspektywa wspólna: 0,07/DD (Tabela 23)	perspektywa NFZ: 0,06/DD, perspektywa wspólna: 0,07/DD (Tabela 23)	perspektywa NFZ: 0,13/DD, perspektywa wspólna: 0,13/DD (Tabela 23)	Na podstawie danych z <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia</i> [13]. W analizie wrażliwości przyjęto wartość minimalną i maksymalną.
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	Tabela 26	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zgodnie z <i>Zarządzeniem nr 79/2014/DŚOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.</i> [29].
Koszty hospitalizacji [PLN]	1 872 Tabela 29	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zgodnie z <i>Zarządzeniem nr 81/2014/DŚOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.</i> [34].
Koszty leczenia zaostrzeń choroby	perspektywa NFZ: 0,05/dawka, perspektywa wspólna: 0,10/ dawka (Tabela 30)	perspektywa NFZ: 0,00/ dawka, perspektywa wspólna: 0,06/ dawka (Tabela 30)	perspektywa NFZ: 0,00/ dawka, perspektywa wspólna: 0,06/ dawka (Tabela 30)	perspektywa NFZ: 0,06/ dawka, perspektywa wspólna: 0,42/ dawka (Tabela 30)	Na podstawie danych z <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia</i> [13]. W analizie wrażliwości przyjęto wartość minimalną i maksymalną.
Koszty antybiotykoterapii [PLN]	perspektywa NFZ: 0,70/mg, perspektywa wspólna: 0,92/mg (Tabela 32)	perspektywa NFZ: 0,09/mg, perspektywa wspólna: 0,87/mg (Tabela 32)	perspektywa NFZ: 0,09/mg, perspektywa wspólna: 0,87/mg (Tabela 32)	perspektywa NFZ: 0,73/mg, perspektywa wspólna: 1,41/mg (Tabela 32)	Na podstawie danych z <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia</i> [13]. W analizie wrażliwości przyjęto wartość minimalną i maksymalną.
<i>Użyteczności stanów zdrowia</i>					

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum	

GOLD 1	0,84	0,7304			
GOLD 2	0,787	0,6256			
GOLD 3	0,750	0,4456			
GOLD 4	0,647	0,3205			

W analizie podstawowej przyjęto wartości z publikacji *Ståhl 2005* [48] oraz *Rutten-van Mölken 2006* [49].
W analizie wrażliwości zastosowano wartości z polskiego badania *Boros 2012* [27] (skala VAS).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Odsetek mężczyzn [%]	Tabela 6			Na podstawie danych z badań porównujących TIO/OLO z TIO.
Wiek [lata]	Tabela 6			
Wzrost [cm]	Tabela 7			Na podstawie danych GUS [45].
Wartość FEV₁ na początku badania [L]	Tabela 9	Tabela 10		Na podstawie danych z badań porównujących TIO/OLO z TIO.

TIO/OLO	0,152 po 3 miesiącach 0,140 po 6 miesiącach 0,096 po 12 miesiącach	0,142 po 3 miesiącach 0,128 po 6 miesiącach 0,084 po 12 miesiącach	0,162 po 3 miesiącach 0,152 po 6 miesiącach 0,108 po 12 miesiącach	
TIO/OLO vs TIO	0,056 po 3 miesiącach 0,061 po 6 miesiącach 0,059 po 12 miesiącach	0,034 po 3 miesiącach 0,021 po 6 miesiącach 0,041 po 12 miesiącach	0,075 po 3 miesiącach 0,101 po 6 miesiącach 0,077 po 12 miesiącach	
TIO/OLO vs TIO+FOR	brak	brak	brak	
TIO/OLO vs TIO+IND	brak	brak	brak	
TIO/OLO vs TIO+SAL	brak	brak	brak	
TIO/OLO vs FLU/SAL	0,053 po 3 miesiącach 0,090 po 6 miesiącach	0,023 po 3 miesiącach 0,004 po 6 miesiącach	0,085 po 3 miesiącach 0,173 po 6 miesiącach	

Na podstawie analizy efektywności klinicznej [14].

Pozostałe parametry

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum	
Zużycie leków ratunkowych (liczba dawek/dzień)	Tabela 24		Wartość bazowa: 1,927 Średnia różnica: TIO/OLO vs TIO: -0,648 TIO/OLO vs FLU/SAL: -0,498		W analizie podstawowej zastosowano wyniki otrzymane po 12 tygodniach terapii. W ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywne wartości różnic w zużyciu leków ratunkowych otrzymane na podstawie wyników badań po 24 tygodniach leczenia.
Dane dotyczące zużycia zasobów (monitorowanie pacjenta, leczenie zaostrzeń)	Tabela 25, Tabela 28		Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zużycie zasobów w zależności od stopnia zaawansowania choroby zostało oszacowane na podstawie polskiego badania Boros 2012 [27].
Dawkowanie dGKS i amoksyliny	Tabela 31, Tabela 33		Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zgodnie z zaleceniami PTChP [30] i portalem Medycyna Praktyczna [36].
Prawdopodobieństwo zgonu	rozdział 1.3.5		Nie dotyczy	Nie dotyczy	W modelu uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu w populacji chorych na POChP oraz prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (w podziale na wiek i płeć).
Wartość zależna FEV ₁	$wartość\ FEV_1\ zależna = a \times wzrost + b \times wiek + c$ (wartości współczynników w Tabeli 11)		$wartość\ FEV_1\ zależna = exp(a + b \times wiek + c \times wiek^2 + d \times ln(wzrost))$ (wartości współczynników w Tabeli 11)		W analizie podstawowej parametr wyznaczono w oparciu o równania opracowane przez ECSC/ERS (Quanjer 1993 [40]), natomiast w ramach analizy wrażliwości zastosowano brytyjskie normy autorstwa Falaschetti [39].
Roczne tempo spadku FEV ₁ [mL]	30		Nie dotyczy	Nie dotyczy	Wartość przyjęta na podstawie badania UPLIFT [42].
Perspektywa	NFZ, wspólna (pacjent+NFZ)		Nie dotyczy	Nie dotyczy	Perspektywa determinowana jest przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3].
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%		Koszty 0%, efekty 0%	Koszty 5%, efekty 0% Koszty 5%, efekty 5%	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].
Długość cyklu modelu	3 miesiące		Nie dotyczy	Nie dotyczy	Odcinek czasu pozwalający modelować zmiany w chorobie.
Liczba mikrosymulacji	1 000		Nie dotyczy	10 000	W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono większą liczbę „prób”.
Współczynnik compliance	100%		Nie dotyczy	Nie dotyczy	Uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 1.3.15.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodateral) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Parametr modelu	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	Minimum	Maksimum	
<p>Wartość w analizie podstawowej</p> <p>dożywotni</p>	<p>w analizie CUA rozważono długość czasu do momentu, w którym przyjęto, że efekt utrzyma się (do uwzględnienia efektu z 12 miesięcy dla porównania TIO/OLO vs TIO; do uwzględnienia efektu z 6 miesięcy dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL);</p> <p>w analizie CMA rozważono horyzont czasowy zgodny z horyzontem przyjętym dla porównania TIO/OLO vs TIO</p>	<p>Ze względu na przewlekły charakter POChP w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy (w kolejnych cyklach modelu początkową wartość FEV₁ korygowano o efekt leczenia odpowiadający danemu miesiącowi leczenia).</p> <p>W analizie wrażliwości rozważono krótszy okres.</p>	
Próg opłacalności	125 955 PLN/QALY	Nie dotyczy	Wartość ustalona urzędowo.

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych metod leczenia. Opis poszczególnych elementów kosztów i efektów zdrowotnych przedstawiono w rozdziale 1.3. Wartości, w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym pochodzą z obliczeń przeprowadzonych przy pomocy modelu ekonomicznego.

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych, bez podania końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego/współczynnika ICUR.

Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Parametr	Interwencja	Komparator	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
TIO/OLO vs TIO				
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki z RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki z RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>				
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	■	■	-	-

Parametr	Interwencja	Komparator	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
TIO/OLO vs FLU/SAL				
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki z RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki z RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>				
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	■	■	-	-
TIO/OLO vs TIO+FOR				
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki z RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■

Parametr	Interwencja	Komparator	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki z RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>				
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	8,184	8,184	-	-
TIO/OLO vs TIO+IND				
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki z RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki z RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)</i>				

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Parametr	Interwencja	Komparator	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>				
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	■	■	-	-
TIO/OLO vs TIO+SAL				
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki z RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki z RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)</i>				
Koszty całkowite [PLN]	■	■	100,00%	100,00%
Koszty technologii medycznych [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia doraźnego [PLN]	■	■	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>				
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	■	■	-	-

1.7. Wyniki analizy

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym, które otrzymano przy użyciu programu *TreeAge Pro 2014*.

Wyniki analizy koszty-użyteczność (CUA)

Tabela 39. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania TIO/OLO vs TIO

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja (Spiolto® Respimat®)	Komparator (TIO)	Interwencja (Spiolto® Respimat®)	Komparator (TIO)
<i>wyniki z RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYG]		■		■
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALYG]		■		■
Progowa cena zbytu netto leku Spiolto® Respimat® [PLN]*		■		■
<i>wyniki bez RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYG]		■		■
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALYG]		38 897		52 794
Progowa cena zbytu netto leku Spiolto® Respimat® [PLN]*		■		■

*Cena zbytu netto preparatu Spiolto® Respimat®, przy której ICUR = 125 955 PLN/QALYG.;

Tabela 40. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja (Spiolto® Respimat®)	Komparator (FLU/SAL)	Interwencja (Spiolto® Respimat®)	Komparator (FLU/SAL)
<i>wyniki z RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYG]		■		■
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALYG]		■		■
Progowa cena zbytu netto leku Spiolto® Respimat® [PLN]*		■		■
<i>wyniki bez RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYG]		■		■
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALYG]		22 760		44 188
Progowa cena zbytu netto leku Spiolto® Respimat® [PLN]*		■		■

*Cena zbytu netto preparatu Spiolto® Respimat®, przy której ICUR = 125 955 PLN/QALYG.

Wyniki analizy koszty-użyteczność przeprowadzonej w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólna) w wariacie z i bez uwzględnienia RSS wykazały, że zastosowanie produktu leczniczego Spiolto® Respimat® w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z POChP jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do leczenia TIO lub FLU/SAL. Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności kosztowej obowiązującego w Polsce (125 955 PLN/QALYG) oraz przedstawione wyżej wyniki należy uznać, że zastosowanie TIO/OLO stanowi strategię efektywną kosztowo (bądź wysoce efektywną kosztowo) w porównaniu z leczeniem TIO oraz FLU/SAL.

W odniesieniu do porównań TIO/OLO vs TIO oraz TIO/OLO vs FLU/SAL przedstawiono cenę zbytu netto produktu leczniczego Spiolto® Respimat®, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 PLN/QALYG). Wyniki analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs TIO wykazały, że:

- w wariacie z RSS progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Spiolto® Respimat® jest ■
- w wariacie bez RSS progowa cena zbytu netto istnieje jedynie z perspektywy wspólnej ■

Dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL otrzymano, że progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Spiolto® Respimat® jest ■ od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariacie z RSS ■ z perspektywy NFZ/wspólnej) i bez uwzględnienia RSS ■ z perspektywy NFZ/wspólnej).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA)

Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania TIO/OLO vs TIO+FOR

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja (Spiolto® Respimat®)	Komparator (TIO+FOR)	Interwencja (Spiolto® Respimat®)	Komparator (TIO+FOR)
<i>wyniki z RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Progowa cena zbytu netto leku Spiolto® Respimat® [PLN]*	■		■	
<i>wyniki bez RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		-2 610		2 568
Progowa cena zbytu netto leku Spiolto® Respimat® [PLN]*	■		■	

*Cena zbytu netto preparatu Spiolto® Respimat®, przy której koszt inkrementalny jest równy zero. W nawiasie podano cenę zbytu netto preparatu Spiolto® Respimat®, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku nie jest wyższy od kosztu stosowania najtańszego połączenia stanowiącego technologię opcjonalną (Spiriva®+Zafiron® (120 kaps.)/Oxodil PPH® (120 szt.)).

Tabela 42. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania TIO/OLO vs TIO+IND

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja (Spiolto® Respimat®)	Komparator (TIO+IND)	Interwencja (Spiolto® Respimat®)	Komparator (TIO+IND)
<i>wyniki z RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Progowa cena zbytu netto leku Spiolto® Respimat® [PLN]*	■		■	
<i>wyniki bez RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		-952		-3 704
Progowa cena zbytu netto leku Spiolto® Respimat® [PLN]*	■		■	

*Cena zbytu netto preparatu Spiolto® Respimat®, przy której koszt inkrementalny jest równy zero. W nawiasie podano cenę zbytu netto preparatu Spiolto® Respimat®, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku nie jest wyższy od kosztu stosowania najtańszego połączenia stanowiącego technologię opcjonalną.

Tabela 43. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania TIO/OLO vs TIO+SAL

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja (Spiolto® Respimat®)	Komparator (TIO+SAL)	Interwencja (Spiolto® Respimat®)	Komparator (TIO+SAL)
<i>wyniki z RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Progowa cena zbytu netto leku Spiolto® Respimat® [PLN]*	■		■	
<i>wyniki bez RSS</i>				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		-2 610		2 355
Progowa cena zbytu netto leku Spiolto® Respimat® [PLN]*	■		■	

*Cena zbytu netto preparatu Spiolto® Respimat®, przy której koszt inkrementalny jest równy zero. W nawiasie podano cenę zbytu netto preparatu Spiolto® Respimat®, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku nie jest wyższy od kosztu stosowania najtańszego połączenia stanowiącego technologię opcjonalną (Spiriva®+Pulmoterol® (120 szt.)).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazały, że koszt stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat® jest niższy od kosztu stosowania rozważanych terapii skojarzonych LAMA+LABA tj. TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), a także z perspektywy wspólnej (wariant z RSS). Koszt TIO/OLO jest wyższy od kosztu leczenia z udziałem TIO+FOR oraz TIO+SAL jedynie w wariantcie bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej.

Wobec przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów (dotyczy porównań TIO/OLO z terapią skojarzoną LAMA+LABA), w ramach analizy progowej należało zastosować zapisy §5 ust. 4 *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [3], tj. w ramach analizy progowej wyznaczono taką cenę zbytu netto produktu leczniczego Spiolto® Respimat® przy której różnica w kosztach stosowania leku i odpowiedniego komparatora jest równa zero.

Wyniki analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs TIO+IND wykazały, że progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Spiolto® Respimat® jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ■ w każdym z wariantów zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

Dla porównań TIO/OLO vs TIO+FOR oraz TIO/OLO vs TIO+SAL otrzymano, że

- w wariantcie z RSS progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Spiolto® Respimat® istnieje jedynie z perspektywy wspólnej (jest ■),
- w wariantcie bez RSS progowa cena zbytu netto jest ■ od wnioskowanej ceny zbytu netto odpowiednio o ■ z perspektywy NFZ i niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto odpowiednio o ■ z perspektywy wspólnej.

1.7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 1.5. Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs TIO

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
perspektywa NFZ (wyniki z RSS)					
Stan podstawowy	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)	■	■	■	■	■
Minimalny koszt leczenia zaostreżeń	■	■	■	■	■
Maksymalny koszt leczenia zaostreżeń	■	■	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności	■	■	■	■	■
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	■	■	■	■	■
Minimalne zmiany wartości FEV ₁	■	■	■	■	■
Maksymalne zmiany wartości FEV ₁	■	■	■	■	■
Zużycie leków ratunkowych	■	■	■	■	■
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	■	■	■	■	■
Koszty 0%, efekty 0%	■	■	■	■	■
Koszty 5%, efekty 0%	■	■	■	■	■
Koszty 5%, efekty 5%	■	■	■	■	■
Alternatywna długość horyzontu	■	■	■	■	■
10 000 mikrosymulacji	■	■	■	■	■
perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)					
Stan podstawowy	■	■	■	■	■
					38 897

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)	■	■	■	■	40 986	■
Minimalny koszt leczenia zaostżeń	■	■	■	■	38 915	■
Maksymalny koszt leczenia zaostżeń	■	■	■	■	38 895	■
Alternatywne wartości użyteczności	■	■	■	■	34 532	■
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	■	■	■	■	20 302	■
Minimalne zmiany wartości FEV ₁	■	■	■	■	77 990	■
Maksymalne zmiany wartości FEV ₁	■	■	■	■	27 686	■
Zużycie leków ratunkowych	■	■	■	■	38 964	■
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	■	■	■	■	41 020	■
Koszty 0%, efekty 0%	■	■	■	■	37 593	■
Koszty 5%, efekty 0%	■	■	■	■	23 375	■
Koszty 5%, efekty 5%	■	■	■	■	46 991	■
Alternatywna długość horyzontu	■	■	■	■	148 784	■
10 000 mikrosymulacji	■	■	■	■	32 013	■
perspektywa wspólna (wyniki z RSS)						
Stan podstawowy	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)	■	■	■	■	■	■
Minimalny koszt SABA	■	■	■	■	■	■
Maksymalny koszt SABA	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Minimalny koszt leczenia zaostżeń	█	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt leczenia zaostżeń	█	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności	█	█	█	█	█	█
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	█	█	█	█	█	█
Minimalne zmiany wartości FEV ₁	█	█	█	█	█	█
Maksymalne zmiany wartości FEV ₁	█	█	█	█	█	█
Zużycie leków ratunkowych	█	█	█	█	█	█
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	█	█	█	█	█	█
Koszty 0%, efekty 0%	█	█	█	█	█	█
Koszty 5%, efekty 0%	█	█	█	█	█	█
Koszty 5%, efekty 5%	█	█	█	█	█	█
Alternatywna długość horyzontu	█	█	█	█	█	█
10 000 mikrosymulacji	█	█	█	█	█	█
perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)						
Stan podstawowy	█	█	█	█	52 794	█
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)	█	█	█	█	52 936	█
Minimalny koszt SABA	█	█	█	█	52 889	█
Maksymalny koszt SABA	█	█	█	█	51 906	█
Minimalny koszt leczenia zaostżeń	█	█	█	█	52 805	█
Maksymalny koszt leczenia zaostżeń	█	█	█	█	52 703	█

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Alternatywne wartości użyteczności	■	■	■	■	46 883	■
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	■	■	■	■	27 395	■
Minimalne zmiany wartości FEV ₁	■	■	■	■	106 015	■
Maksymalne zmiany wartości FEV ₁	■	■	■	■	37 561	■
Zużycie leków ratunkowych	■	■	■	■	52 883	■
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	■	■	■	■	55 699	■
Koszty 0%, efekty 0%	■	■	■	■	50 928	■
Koszty 5%, efekty 0%	■	■	■	■	31 726	■
Koszty 5%, efekty 5%	■	■	■	■	63 780	■
Alternatywna długość horyzontu	■	■	■	■	202 378	■
10 000 mikrosymulacji	■	■	■	■	43 338	■

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Stan podstawowy	■	■	■	■	■	■
Minimalny koszt FLU/SAL	■	■	■	■	■	■
Maksymalny koszt FLU/SAL	■	■	■	■	■	■

perspektywa NFZ (wyniki z RSS)

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Minimalny koszt leczenia zaostżeń	■	■	■	■	■	■
Maksymalny koszt leczenia zaostżeń	■	■	■	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności	■	■	■	■	■	■
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	■	■	■	■	■	■
Minimalne zmiany wartości FEV ₁	■	■	■	■	■	■
Maksymalne zmiany wartości FEV ₁	■	■	■	■	■	■
Zużycie leków ratunkowych	■	■	■	■	■	■
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	■	■	■	■	■	■
Koszty 0%, efekty 0%	■	■	■	■	■	■
Koszty 5%, efekty 0%	■	■	■	■	■	■
Koszty 5%, efekty 5%	■	■	■	■	■	■
Alternatywna długość horyzontu	■	■	■	■	■	■
10 000 mikrosymulacji	■	■	■	■	■	■
perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)						
Stan podstawowy	■	■	■	■	22 760	■
Minimalny koszt FLU/SAL	■	■	■	■	26 537	■
Maksymalny koszt FLU/SAL	■	■	■	■	20 477	■
Minimalny koszt leczenia zaostżeń	■	■	■	■	22 774	■
Maksymalny koszt leczenia zaostżeń	■	■	■	■	22 757	■
Alternatywne wartości użyteczności	■	■	■	■	20 495	■

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP).

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	█	█	█	█	14 302	█
Minimalne zmiany wartości FEV ₁	█	█	█	█	986 130	█
Maksymalne zmiany wartości FEV ₁	█	█	█	█	11 787	█
Zużycie leków ratunkowych	█	█	█	█	22 712	█
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	█	█	█	█	25 855	█
Koszty 0%, efekty 0%	█	█	█	█	23 099	█
Koszty 5%, efekty 0%	█	█	█	█	14 313	█
Koszty 5%, efekty 5%	█	█	█	█	27 041	█
Alternatywna długość horyzontu	█	█	█	█	192 340	█
10 000 mikrosymulacji	█	█	█	█	20 590	█
perspektywa wspólna (wyniki z RSS)						
Stan podstawowy	█	█	█	█	█	█
Minimalny koszt FLU/SAL	█	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt FLU/SAL	█	█	█	█	█	█
Minimalny koszt SABA	█	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt SABA	█	█	█	█	█	█
Minimalny koszt leczenia zaostżeń	█	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt leczenia zaostżeń	█	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności	█	█	█	█	█	█
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	█	█	█	█	█	█
Minimalne zmiany wartości FEV ₁	█	█	█	█	█	█

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Maksymalne zmiany wartości FEV ₁	■	■	■	■	■	■
Zużycie leków ratunkowych	■	■	■	■	■	■
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	■	■	■	■	■	■
Koszty 0%, efekty 0%	■	■	■	■	■	■
Koszty 5%, efekty 0%	■	■	■	■	■	■
Koszty 5%, efekty 5%	■	■	■	■	■	■
Alternatywna długość horyzontu	■	■	■	■	■	■
10 000 mikrosymulacji	■	■	■	■	■	■
perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)						
Stan podstawowy	■	■	■	■	44 188	■
Minimalny koszt FLU/SAL	■	■	■	■	53 745	■
Maksymalny koszt FLU/SAL	■	■	■	■	20 755	■
Minimalny koszt SABA	■	■	■	■	44 221	■
Maksymalny koszt SABA	■	■	■	■	44 188	■
Minimalny koszt leczenia zaostżeń	■	■	■	■	43 884	■
Maksymalny koszt leczenia zaostżeń	■	■	■	■	43 025	■
Alternatywne wartości użyteczności	■	■	■	■	39 511	■
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	■	■	■	■	26 780	■
Minimalne zmiany wartości FEV ₁	■	■	■	■	1 924 227	■
Maksymalne zmiany wartości FEV ₁	■	■	■	■	22 480	■
Zużycie leków ratunkowych	■	■	■	■	43 760	■

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	██████████	██████████	██████████	██████████	50 840	██████████
Koszty 0%, efekty 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	44 365	██████████
Koszty 5%, efekty 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	27 787	██████████
Koszty 5%, efekty 5%	██████████	██████████	██████████	██████████	52 500	██████████
Alternatywna długość horyzontu	██████████	██████████	██████████	██████████	382 632	██████████
10 000 mikrosymulacji	██████████	██████████	██████████	██████████	39 655	██████████

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs TIO+FOR

Wariant analizy	Perspektywa NFZ				Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny [PLN]		
			Koszt [PLN]	Koszt [PLN]	
perspektywa NFZ (wyniki z RSS)					
Stan podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalny koszt FOR	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalny koszt FOR	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stosowanie TIO w postaci roztworu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalny koszt leczenia zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalny koszt leczenia zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywna długość horyzontu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
10 000 mikrosymulacji	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	Perspektywa NFZ				Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Interwencja	Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	
	Koszt [PLN]	Koszt [PLN]			
perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)					
Stan podstawowy				-2 610	
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)				750	
Minimalny koszt FOR				-2 609	
Maksymalny koszt FOR				-2 610	
Stosowanie TIO w postaci roztworu				383	
Minimalny koszt leczenia zaostrień				-2 610	
Maksymalny koszt leczenia zaostrień				-2 610	
Rozkład Dirichleta dla stopni: GOLD				-1 291	
Wzór <i>Falaschetti</i> na wartość należną FEV ₁				-2 507	
Koszty 0%				-4 273	
Alternatywna długość horyzontu				-292	
10 000 mikrosymulacji				-2 449	
perspektywa wspólna (wyniki z RSS)					
Stan podstawowy					
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)					
Minimalny koszt TIO					
Maksymalny koszt TIO					
Minimalny koszt FOR					
Maksymalny koszt FOR					
Stosowanie TIO w postaci roztworu					
Minimalny koszt SABA					
Maksymalny koszt SABA					
Minimalny koszt leczenia zaostrień					
Maksymalny koszt leczenia zaostrień					

Wariant analizy	Perspektywa NFZ			
	Interwencja	Comparator	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Koszt [PLN]		
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD				
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁				
Koszty 0%				
Alternatywna długość horyzontu				
10 000 mikrosymulacji				
perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)				
Stan podstawowy			2 568	
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)			2 858	
Minimalny koszt TIO			2 635	
Maksymalny koszt TIO			1 968	
Minimalny koszt FOR			2 849	
Maksymalny koszt FOR			1 375	
Stosowanie TIO w postaci roztworu			2 102	
Minimalny koszt SABA			2 568	
Maksymalny koszt SABA			2 568	
Minimalny koszt leczenia zaostrzeń			2 568	
Maksymalny koszt leczenia zaostrzeń			2 568	
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD			2 582	
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁			2 544	
Koszty 0%			4 047	
Alternatywna długość horyzontu			316	
10 000 mikrosymulacji			2 519	

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs TIO+IND

Wariant analizy	Perspektywa NFZ			Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Interwencja Koszt [PLN]	Komparator Koszt [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	
perspektywa NFZ (wyniki z RSS)				
Stan podstawowy				
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)				
Stosowanie TIO w postaci roztworu				
Minimalny koszt leczenia zaostrzeń				
Maksymalny koszt leczenia zaostrzeń				
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD				
Wzór <i>Falascchetti</i> na wartość należną FEV ₁				
Koszty 0%				
Alternatywna długość horyzontu				
10 000 mikrosymulacji				
perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)				
Stan podstawowy			-952	
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)			-483	
Stosowanie TIO w postaci roztworu			2 041	
Minimalny koszt leczenia zaostrzeń			-952	
Maksymalny koszt leczenia zaostrzeń			-952	
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD			380	
Wzór <i>Falascchetti</i> na wartość należną FEV ₁			-864	
Koszty 0%			-1 660	
Alternatywna długość horyzontu			-88	
10 000 mikrosymulacji			-822	
perspektywa wspólna (wyniki z RSS)				
Stan podstawowy				

Wariant analizy	Perspektywa NFZ			
	Interwencja	Comparator	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Koszt [PLN]		
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalny koszt TIO	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalny koszt TIO	██████████	██████████	██████████	██████████
Stosowanie TIO w postaci roztworu	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalny koszt SABA	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalny koszt SABA	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalny koszt leczenia zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalny koszt leczenia zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	██████████	██████████	██████████	██████████
Wzór <i>Falascetti</i> na wartość należną FEV ₁	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty 0%	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywna długość horyzontu	██████████	██████████	██████████	██████████
10 000 mikrosymulacji	██████████	██████████	██████████	██████████
perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)				
Stan podstawowy	██████████	██████████	-3 704	██████████
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)	██████████	██████████	-3 679	██████████
Minimalny koszt TIO	██████████	██████████	-3 636	██████████
Maksymalny koszt TIO	██████████	██████████	-4 303	██████████
Stosowanie TIO w postaci roztworu	██████████	██████████	-4 169	██████████
Minimalny koszt SABA	██████████	██████████	-3 704	██████████
Maksymalny koszt SABA	██████████	██████████	-3 704	██████████
Minimalny koszt leczenia zaostrzeń	██████████	██████████	-3 704	██████████
Maksymalny koszt leczenia zaostrzeń	██████████	██████████	-3 704	██████████
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	██████████	██████████	-3 741	██████████
Wzór <i>Falascetti</i> na wartość należną FEV ₁	██████████	██████████	-3 670	██████████

Wariant analizy	Perspektywa NFZ				Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Interwencja	Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	
	Koszt [PLN]	Koszt [PLN]			
Koszty 0%	█	█	█	-5 836	█
Alternatywna długość horyzontu	█	█	█	-457	█
10 000 mikrosymulacji	█	█	█	-3 635	█

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs TIO+SAL

Wariant analizy	Perspektywa NFZ				Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Interwencja	Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	
	Koszt [PLN]	Koszt [PLN]			
perspektywa NFZ (wyniki z RSS)					
Stan podstawowy	█	█	█	█	█
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)	█	█	█	█	█
Minimalny koszt SAL	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt SAL	█	█	█	█	█
Stosowanie TIO w postaci roztworu	█	█	█	█	█
Minimalny koszt leczenia zaostrzeń	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt leczenia zaostrzeń	█	█	█	█	█
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	█	█	█	█	█
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	█	█	█	█	█
Koszty 0%	█	█	█	█	█
Alternatywna długość horyzontu	█	█	█	█	█
10 000 mikrosymulacji	█	█	█	█	█
perspektywa NFZ (wyniki bez RSS)					
Stan podstawowy	█	█	█	-2 610	█
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)	█	█	█	-2 141	█
Minimalny koszt SAL	█	█	█	-2 609	█

Wariant analizy	Perspektywa NFZ			Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Interwencja	Comparator	Koszt inkrementalny [PLN]	
	Koszt [PLN]	Koszt [PLN]		
Maksymalny koszt SAL	█	█	-2 610	█
Stosowanie TIO w postaci roztworu	█	█	382	█
Minimalny koszt leczenia zaostrzeń	█	█	-2 610	█
Maksymalny koszt leczenia zaostrzeń	█	█	-2 610	█
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	█	█	-1 291	█
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	█	█	-2 507	█
Koszty 0%	█	█	-4 273	█
Alternatywna długość horyzontu	█	█	-292	█
10 000 mikrosymulacji	█	█	-2 449	█
perspektywa wspólna (wyniki z RSS)				
Stan podstawowy	█	█	█	█
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)	█	█	█	█
Minimalny koszt TIO	█	█	█	█
Maksymalny koszt TIO	█	█	█	█
Minimalny koszt SAL	█	█	█	█
Maksymalny koszt SAL	█	█	█	█
Stosowanie TIO w postaci roztworu	█	█	█	█
Minimalny koszt SABA	█	█	█	█
Maksymalny koszt SABA	█	█	█	█
Minimalny koszt leczenia zaostrzeń	█	█	█	█
Maksymalny koszt leczenia zaostrzeń	█	█	█	█
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD	█	█	█	█
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁	█	█	█	█
Koszty 0%	█	█	█	█
Alternatywna długość horyzontu	█	█	█	█
10 000 mikrosymulacji	█	█	█	█

Wariant analizy	Perspektywa NFZ			
	Interwencja	Comparator	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	Koszt [PLN]	Koszt [PLN]		
perspektywa wspólna (wyniki bez RSS)				
Stan podstawowy			2 355	
Alternatywny koszt tiotropium (zmiana podstawy limitu w grupie 201.2)			2 380	
Minimalny koszt TIO			2 423	
Maksymalny koszt TIO			1 755	
Minimalny koszt SAL			2 781	
Maksymalny koszt SAL			513	
Stosowanie TIO w postaci roztworu			1 890	
Minimalny koszt SABA			2 355	
Maksymalny koszt SABA			2 355	
Minimalny koszt leczenia zaostżeń			2 355	
Maksymalny koszt leczenia zaostżeń			2 355	
Rozkład Dirichleta dla stopni GOLD			2 367	
Wzór Falaschetti na wartość należną FEV ₁			2 333	
Koszty 0%			3 712	
Alternatywna długość horyzontu			290	
10 000 mikrosymulacji			2 311	

Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy, generalnie wykazała stabilność wyników. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR bądź kosztu inkrementalnego były: minimalne zmiany wartości FEV₁ oraz alternatywna długość horyzontu czasowego (dla każdego z porównań), maksymalny koszt FLU/SAL, stosowanie TIO w postaci roztworu (dla terapii skojarzonej TIO+LABA), maksymalny koszt FOR.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 10 000 „prób” symulujących naturalny przebieg choroby u indywidualnego pacjenta chorego na POChP są zbliżone z wynikami otrzymanymi w ramach analizy podstawowej dla 1 000 „prób”.

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat®.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu leczniczego Spiolto® Respimat®, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library,

oraz medyczne serwisy internetowe:

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

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. W procesie selekcji analiz ekonomicznych kierowano się następującymi kryteriami: wyszukiwano analizy ekonomiczne porównujące koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w rozważanej populacji docelowej; nie wprowadzono przy tym ograniczeń dotyczących technologii opcjonalnej (komparatora), kraju ani języka. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia: niezgodność ocenianej interwencji, brak oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat®.

1.9. Ograniczenia analizy

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

- Wartości współczynnika *compliance* przyjęto na poziomie 100%, niezależnie od stosowanego leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że w rzeczywistości częstość dawkowania leków najprawdopodobniej wpływa na stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza. Można przypuszczać, że leczenie z zastosowaniem technologii podawanych raz dziennie (LAMA/LABA) zamiast terapii skojarzonych (LAMA+LABA) stosowanych z dwóch oddzielnych inhalatorów będzie mieć wpływ na wartość *compliance*. Jednak ze względu na ograniczone dane kliniczne nie jest możliwe uwzględnienie wpływu powyższego parametru na skuteczność terapii.

- W modelu nie uwzględniono możliwości przerwania terapii (innej niż zgon). Ze względu na relatywnie krótki okres trwania badań włączonych do analizy klinicznej dane o przerywaniu terapii są ograniczone.
- Należy zwrócić uwagę, że w praktyce stopnie zaawansowania POChP są ustalane, poza kryteriami spirometrycznymi, również na podstawie objawów podmiotowych. Ponadto rozkład pacjentów w poszczególnych stopniach ciężkości POChP może różnić się w rzeczywistości od tego skalkulowanego na podstawie danych z badań klinicznych. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości modelowano wyjściowy rozkład stopni ciężkości POChP wykorzystując zmienną o rozkładzie *Dirichleta*. Otrzymane wyniki są spójne z wynikami analizy podstawowej.
- Pewnym ograniczeniem analizy jest brak rozważenia wpływu oceny duszności oraz wystąpienia zaostrzeń na stopień zaawansowania choroby. Jednakże nie było to możliwe ze względu na brak odpowiednich danych.

1.10. Dyskusja i wnioski

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Spiolto® Respimat®. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych, w związku z czym porównanie wyników niniejszej analizy nie było możliwe.

Odniesienie do progu opłacalności

Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności kosztowej obowiązującego w Polsce (125 955 PLN/QALYG) oraz wyniki niniejszej analizy należy uznać, że zastosowanie TIO/OLO stanowi strategię efektywną kosztowo (ICUR < 125 955 PLN/QALYG) bądź wysoce efektywną kosztowo (ICUR < 41 985 PLN/QALYG) w porównaniu z TIO oraz FLU/SAL.

Dla porównań TIO/OLO vs TIO+FOR, TIO/OLO vs TIO+IND oraz TIO/OLO vs TIO+SAL przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w związku z czym brak jest możliwości odniesienia się do progu opłacalności.

Wnioski końcowe

Terapia podtrzymująca z udziałem produktu leczniczego Spiolto® Respimat® stosowana w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stanowi strategię efektywną kosztowo w porównaniu do monoterapii tiotropium (TIO) oraz leczenia z udziałem flutikazonu podawanego w jednym inhalatorze z salmeterolem (FLU/SAL) w obu rozważanych perspektywach bez/z uwzględnieniem RSS, gdy miarą efektu jest QALYG (ICUR < 125 955 PLN/QALYG). Ponadto koszt stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat® jest niższy od kosztu stosowania terapii skojarzonych TIO+FOR, TIO+IND, TIO+SAL z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (wariant z RSS).

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® zwiększy możliwość wyboru leczenia pacjentów z POChP, a także przyniesie dodatkowe korzyści zdrowotne szerokiej grupie społeczeństwa. Wynika to głównie z faktu, że produkt leczniczy Spiolto® Respimat® cechuje się wysoką skutecznością kliniczną. Dodatkową korzyścią jest połączenie dwóch substancji czynnych w obrębie jednego produktu leczniczego oraz konieczność stosowania raz dziennie, dzięki czemu terapia będzie łatwiejsza do zastosowania dla pacjentów.

Ponadto należy mieć na uwadze, że żaden preparat złożony LAMA/LABA nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych – finansowane są tylko i wyłącznie produkty lecznicze LAMA i LABA w osobnych inhalatorach.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Spiolto® Respimat®.

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 27.01.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Tiotropium OR (BA 679 BR) OR (BA-679 BR) OR (7- hydroxybis 2-thienyl acetyl oxy -9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo 3.3.1.0 2,4 nonane bromide) OR (tiotropium bromide monohydrate) OR 'ba679 br')	89
2.	(olodaterol OR (6-hydroxy-8- 1-hydroxy-2- 2- 4-methoxyphenyl -1,1-dimethylethyl amino ethyl -2H-1,4-benzoxazin-3 4H -one) OR (olodaterol hydrochloride) OR (olodaterol respimat) OR (respimat) OR (6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 4 methoxyphenyl 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 4h one) OR (BI 1744 CL) OR (BI-1744 CL) OR (bi 1744) OR (bi1744))	9
3.	#1 AND #2	6
4.	((Spiolto) OR (Stiolto) OR (Inspiolto) OR (tiotropium bromide and olodaterol) OR (tiotropium and olodaterol) OR (tiotropium/olodaterol) OR (tiotropium-olodaterol) OR (tiotropium olodaterol) OR (tiotropium bromide plus olodaterol) OR (olodaterol plus tiotropium) OR (tiotropium plus olodaterol) OR (tiotropium, olodaterol drug combination) OR (tiotropium+olodaterol))	1
5.	#3 OR #4	6

Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 08.10.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Tiotropium Bromide"[Mesh]	792
2.	Tiotropium	1 260
3.	BA 679 BR	955
4.	BA-679 BR	955
5.	7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide)	0
6.	tiotropium bromide monohydrate	10
7.	'ba679 br'	12
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 272
9.	"olodaterol" [Supplementary Concept]	20
10.	6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one	1
11.	olodaterol hydrochloride	1
12.	olodaterol respimat	27
13.	respimat	158
14.	6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 (4 methoxyphenyl) 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one)	0
15.	BI 1744 CL	71
16.	BI-1744 CL	71
17.	bi 1744	83
18.	bi1744	0
19.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	280
20.	#8 AND #19	113

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	Spiolto	1
22.	Stiolto	3
23.	Inspiolto	1
24.	tiotropium bromide and olodaterol	22
25.	tiotropium and olodaterol	35
26.	tiotropium/olodaterol	5
27.	tiotropium-olodaterol	9
28.	tiotropium olodaterol	35
29.	tiotropium bromide plus olodaterol	1
30.	olodaterol plus tiotropium	3
31.	tiotropium plus olodaterol	3
32.	tiotropium, olodaterol drug combination	18
33.	tiotropium+olodaterol	9
34.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	35
35.	#20 OR #34	113
36.	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	41 122
37.	COPD	64 254
38.	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	59 828
39.	COAD	60 298
40.	Chronic Obstructive Airway Disease	60 629
41.	Chronic Obstructive Lung Disease	62 637
42.	Airflow Obstruction, Chronic	60 734
43.	Airflow Obstructions, Chronic	59 831
44.	Chronic Airflow Obstructions	59 831
45.	Chronic Airflow Obstruction	60 734
46.	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	64 224
47.	#35 AND #46	84

Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 27.01.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Tiotropium	1 014
2.	BA 679 BR	3
3.	BA-679 BR	3
4.	"7-((hydroxybis(2-thienyl)acetyl)oxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo(3.3.1.0(2,4))nonane bromide"	0
5.	tiotropium bromide monohydrate	2
6.	ba679 br	0
7.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	1 017
8.	olodaterol	68
9.	"6-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl)amino)ethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one"	0
10.	olodaterol hydrochloride	1
11.	olodaterol respimat	43
12.	respimat	216
13.	"6 hydroxy 8 [1 hydroxy 2 [[1 (4 methoxyphenyl) 2 methylpropan 2 yl] amino] ethyl] 2h 1, 4 benzoxazin 3 (4h) one"	0
14.	BI 1744 CL	3
15.	BI-1744 CL	1
16.	bi 1744	11
17.	bi1744	0
18.	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	249
19.	#7 and #18	165
20.	Spiolto	0

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	Stiolto	0
22.	Inspiolto	0
23.	tiotropium bromide and olodaterol	9
24.	tiotropium and olodaterol	29
25.	"tiotropium/olodaterol"	7
26.	tiotropium-olodaterol	7
27.	tiotropium olodaterol	29
28.	tiotropium bromide plus olodaterol	5
29.	olodaterol plus tiotropium	5
30.	tiotropium plus olodaterol	5
31.	tiotropium, olodaterol drug combination	5
32.	"tiotropium+olodaterol"	7
33.	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #32	29
34.	#19 or #33	167
35.	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	2 718
36.	COPD	8 822
37.	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	6 914
38.	COAD	148
39.	Chronic Obstructive Airway Disease	1 123
40.	Chronic Obstructive Lung Disease	4 364
41.	Airflow Obstruction, Chronic	492
42.	Airflow Obstructions, Chronic	4
43.	Chronic Airflow Obstructions	4
44.	Chronic Airflow Obstruction	492
45.	#35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44	12 182
46.	#45 and #34	91

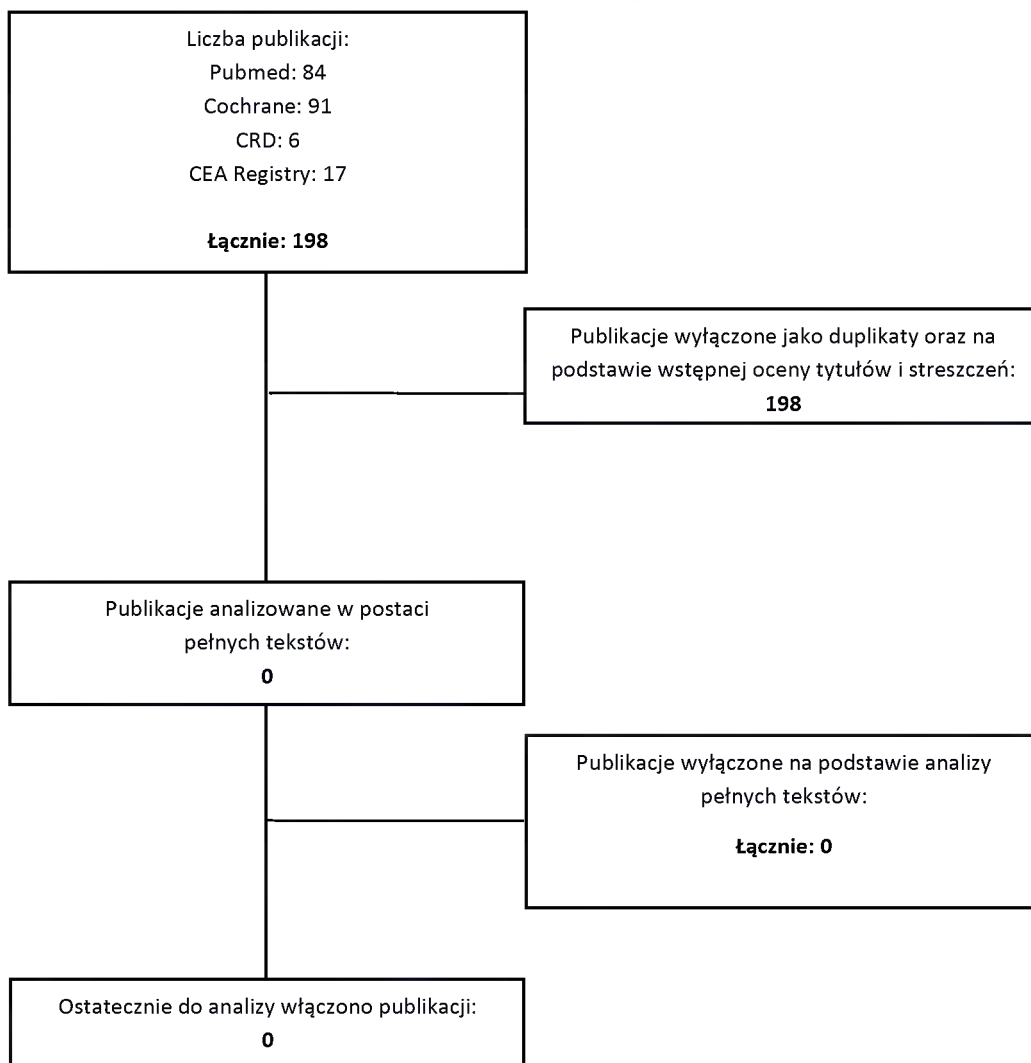
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 27.01.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Tiotropium	16 (Articles)
2.	Olodaterol	0 (Articles)
3.	Spiolto	0 (Articles)
4.	Stiolto	0 (Articles)
5.	Inspiolto	0 (Articles)
6.	Respimat	1 (Articles)

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

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

Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 03.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	39 324
2.	COPD	61 865
3.	"Chronic Obstructive Pulmonary Disease"	41 618
4.	COAD	58 060
5.	"Chronic Obstructive Airway Disease"	259
6.	"Chronic Obstructive Lung Disease"	3 197
7.	"Airflow Obstruction, Chronic"	0
8.	"Airflow Obstructions, Chronic"	1

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	"Chronic Airflow Obstructions"	2
10.	"Chronic Airflow Obstruction"	534
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	64 419
12.	"EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO	59 623
13.	QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility"	358 213
14.	#12 AND #13	19 353
15.	#11 AND #14	408

Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 03.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive EXPLODE ALL TREES	2 711
2.	COPD	8 505
3.	"EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO	16 046
4.	QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility"	56 135
5.	#1 OR #2	9 208
6.	#3 AND #4	8 054
7.	#5 AND #6	257

Tabela 55. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 03.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	555
2.	COPD	533
3.	"EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO	1 937
4.	QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility"	12 606
5.	#1 OR #2	747
6.	#3 AND #4	1587
7.	#5 AND #6	29

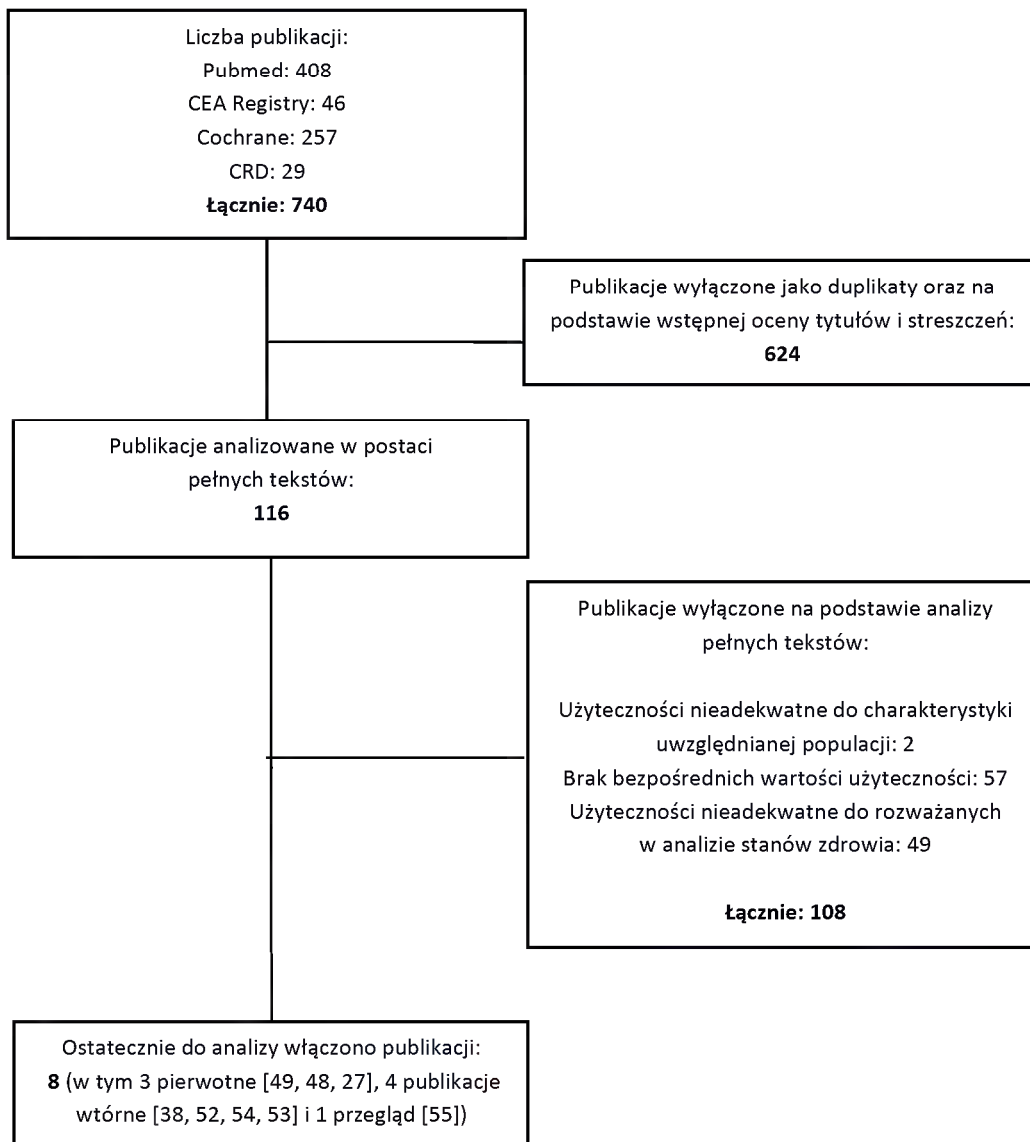
Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 03.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	COPD	46 (Articles) 175 (Utility weights)

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 57. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Populacja	Wyniki (użyteczności), metoda pomiaru	Powód nieuwzględnienia w analizie podstawowej
<i>Rutten-van Mólken 2006</i> [49]	Ocena własności kwestionariusza EQ-5D w odniesieniu do stanów chorobowych POChP w wielośrodowym badaniu. Badanie EQ-5D VAS, EQ-5D oraz SRGQ.	1235 pacjentów z POChP (uczestnicy badania UPLIFT) z 13 krajów: USA, Czechy, Hiszpania, Dania, Niemcy, Polska, Holandia, Francja, Włochy, Australia, Belgia, Węgry, Rosja. GOLD 2: 50% GOLD 3: 42% GOLD 4: 7%	0,787 dla GOLD 2 0,75 dla GOLD 3 0,647 dla GOLD 4 Metoda pomiaru: EQ-5D	Nie dotyczy
<i>Ståhl 2005</i> [48]	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. GOLD 1: 16% GOLD 2: 57% GOLD 3: 21% GOLD 4: 6%	0,84 dla GOLD 1 0,73 dla GOLD 2 0,74 dla GOLD 3 0,52 dla GOLD 4 Metoda pomiaru: EQ-5D	Nie dotyczy
<i>Boros 2012</i> [27]	Oszacowanie jakości życia u pacjentów ze zdiagnozowanym POChP. Badanie przekrojowe w dużej grupie chorych na POChP.	9310 (dane do kwestionariusza uzyskane od 8537 osób) chorych na POChP. Kraj przeprowadzenia badania: Polska. <i>moderate</i> : 54% <i>severe</i> : 27% <i>very severe</i> : 4%	0,7304 dla <i>mild</i> (GOLD1) 0,6265 dla <i>moderate</i> (GOLD 2) 0,4456 dla <i>severe</i> (GOLD 3) 0,3205 dla <i>very severe</i> (GOLD 4) Metoda pomiaru: skala VAS	średnie wartości użyteczności otrzymane na podstawie skali VAS (wartości uzyskiwane w VAS są zazwyczaj niższe od użyteczności otrzymywanych na podstawie EQ-5D)
<i>Hettle 2012</i> [38]	Ocena opłacalności terapii z użyciem tiotropium dodanego do standardowej terapii w porównaniu do standardowej terapii (CUA).	Pacjenci z umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką postacią POChP	Wartości zaczerpnięte z literatury (<i>Rutten-van Mólken 2006</i> [49]).	Publikacja wtórna (analiza ekonomiczna)
<i>Gani 2010</i> [52]	Ocena opłacalności terapii z użyciem tiotropium w porównaniu do leczenia ipratropium lub	Pacjenci z POChP.	Wartości zaczerpnięte z literatury (<i>Rutten-van Mólken 2006</i> [49]).	Publikacja wtórna (analiza ekonomiczna)

Publikacja	Cel	Populacja	Wyniki (użyteczności), metoda pomiaru	Powód nieuwzględnienia w analizie podstawowej
	salmeterolem (CUA).			
Oostenbrink 2008 [54]	Analiza VOI (ang. <i>value of information</i>) na podstawie probabilistycznego modelu Markowa.	Pacjenci z POChP.	Wartości zaczerpnięte z literatury (Rutten-van Mólken 2006 [49]).	Publikacja wtórna
Menn 2012 [53]	Opracowanie modelu Markowa na potrzeby analiz ekonomicznych w populacji pacjentów z POChP (testowanie modelu na przykładzie programu rzucania palenia; CUA).	Pacjenci z POChP.	Wartości zaczerpnięte z literatury (Rutten-van Mólken 2006 [49], Ståhl 2005 [48]).	Publikacja wtórna (analiza ekonomiczna)
Petrillo 2011 [55]	Przedstawienie i omówienie dowodów empirycznych słuszności zastosowania miar użyteczności (w tym EQ-5D) w POChP.	Pacjenci z POChP.	Zestawienie odnalezionych wartości użyteczności.	Przegląd użyteczności

2.3. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (dane GUS)

Tabela 58. Roczne prawdopodobieństwo zgonu [41]

Wiek	Kobieta	Mężczyzna	Wiek	Kobieta	Mężczyzna
0	0,00396	0,00456	51	0,00296	0,00747
1	0,00028	0,00028	52	0,00328	0,00825
2	0,00020	0,00019	53	0,00363	0,00908
3	0,00014	0,00013	54	0,00400	0,00997
4	0,00011	0,00011	55	0,00439	0,01093
5	0,00009	0,00010	56	0,00482	0,01195
6	0,00009	0,00010	57	0,00528	0,01302
7	0,00008	0,00010	58	0,00578	0,01416
8	0,00008	0,00010	59	0,00632	0,01536
9	0,00008	0,00009	60	0,00690	0,01663
10	0,00009	0,00009	61	0,00752	0,01796
11	0,00010	0,00009	62	0,00820	0,01935
12	0,00012	0,00010	63	0,00891	0,02081
13	0,00013	0,00012	64	0,00966	0,02232
14	0,00015	0,00017	65	0,01046	0,02390
15	0,00018	0,00026	66	0,01129	0,02555
16	0,00021	0,00039	67	0,01217	0,02729
17	0,00023	0,00055	68	0,01310	0,02915
18	0,00025	0,00073	69	0,01412	0,03116
19	0,00026	0,00086	70	0,01526	0,03334
20	0,00026	0,00095	71	0,01656	0,03575
21	0,00025	0,00098	72	0,01808	0,03843

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Wiek	Kobieta	Mężczyzna	Wiek	Kobieta	Mężczyzna
22	0,00025	0,00099	73	0,01988	0,04141
23	0,00024	0,00098	74	0,02203	0,04475
24	0,00025	0,00098	75	0,02459	0,04847
25	0,00025	0,00098	76	0,02762	0,05262
26	0,00026	0,00100	77	0,03117	0,05723
27	0,00026	0,00103	78	0,03528	0,06230
28	0,00027	0,00108	79	0,04000	0,06787
29	0,00028	0,00114	80	0,04533	0,07393
30	0,00030	0,00118	81	0,05129	0,08050
31	0,00033	0,00125	82	0,05790	0,08758
32	0,00036	0,00132	83	0,06518	0,09518
33	0,00040	0,00140	84	0,07313	0,10331
34	0,00044	0,00150	85	0,08177	0,11199
35	0,00050	0,00162	86	0,09114	0,12126
36	0,00055	0,00177	87	0,10126	0,13112
37	0,00062	0,00193	88	0,11218	0,14163
38	0,00068	0,00212	89	0,12394	0,15286
39	0,00076	0,00234	90	0,13653	0,16475
40	0,00085	0,00258	91	0,15011	0,17754
41	0,00095	0,00284	92	0,16461	0,19108
42	0,00106	0,00312	93	0,18003	0,20536
43	0,00118	0,00343	94	0,19639	0,22039
44	0,00133	0,00377	95	0,21367	0,23617
45	0,00149	0,00414	96	0,23187	0,25269
46	0,00168	0,00456	97	0,25096	0,26994
47	0,00189	0,00502	98	0,27093	0,28790
48	0,00213	0,00554	99	0,29174	0,30655
49	0,00238	0,00612	100	0,31334	0,32586
50	0,00266	0,00677	-	-	-

2.4. Koszty uwzględnionych w analizie produktów leczniczych

Tabela 59. Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją/ Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
<i>198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe</i>										
Formoterolium	Atimos, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990620777	101,52	106,60	120,15	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,53
	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.	5909990792924	57,24	60,10	69,65	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,28
	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109523	47,52	49,90	59,45	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400	47,74	50,13	59,68	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446	97,09	101,94	115,49	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990849000	48,57	51,00	60,55	57,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,74
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 szt.	5909990996681	96,11	100,92	114,47	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.	5909990937981	96,12	100,93	114,48	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją/ Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Indacaterolium	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.	5909990975914	48,55	50,98	60,53	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,75
	Ombrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. + inhalator kaps. twardziej, 150 µg	30 kaps. + inhalator	5909990738397	97,98	102,88	112,43	57,24	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	70,42
Salmeterolium	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109424	49,03	51,48	61,03	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,22
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	5909991109431	73,55	77,23	89,30	85,85	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,80
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 50 µg	120 szt. (12 blist.po 10 szt. + inhalator)	5909991206390	97,20	102,06	115,61	114,47	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,40
Salmeterolium	Pulveril, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653	52,02	54,62	64,17	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,36
	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990623099	62,42	65,54	75,10	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	25,58
	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990437825	64,15	67,36	76,91	57,24	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	27,63

201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją/ Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	5909990985111	119,84	125,83	140,62	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,19
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	5909990985111	119,84	125,83	140,62	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,20
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	5909990985128	125,19	131,45	146,24	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	47,81
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	5909990985128	125,19	131,45	146,24	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,82
199.2. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach:										
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034887	81,00	85,05	97,80	97,80	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034924	81,00	85,05	97,80	97,80	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Seretide 125, aerosol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907014	101,65	106,73	119,48	97,80	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,88
	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832521	108,82	114,26	127,01	97,80	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	32,41
199.3. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach										

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją/ Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Salmeterol + Fluticasoni propionas +	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034894	108,00	113,40	126,84	112,23	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034931	108,00	113,40	126,84	112,23	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907113	155,15	162,91	176,35	112,23	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	52,71
	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832620	142,89	150,03	163,47	112,23	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	42,60
88.1. Penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postacie farmaceutyczne										
Amoxicillinum	Amotaks, tabl., 1 g	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691319	11,79	12,38	16,05	14,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	4,95
	Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	16 kaps. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691517	7,70	8,09	10,22	7,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	6,27
	Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	20 kaps.	5909991089108	6,08	6,38	8,91	8,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	3,20
	Amotaks, tabl., 1 g	20 tabl.	5909991089153	12,95	13,6	17,81	17,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją/ Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	4,25
	Amotaks Dis, tabl., 500 mg	16 tabl.	5909991043520	5,78	6,07	8,20	7,10			
	Amotaks Dis, tabl., 750 mg	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043629	8,53	8,96	11,9	10,66		ryczałt	4,39
	Amotaks Dis, tabl., 1 g	16 tabl. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043728	10,48	11,00	14,68	14,21		ryczałt	3,62
	Amotaks Dis, tabl., 500 mg	20 tabl.	5909991089122	6,08	6,38	8,91	8,88		ryczałt	3,20
	Amotaks Dis, tabl., 750 mg	20 tabl.	5909991089139	9,40	9,87	13,40	13,32		ryczałt	3,20
	Amotaks Dis, tabl., 1 g	20 tabl.	5909991089146	12,95	13,60	17,81	17,76		ryczałt	3,20
	Duomox, tabl., 250 mg	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063215	5,40	5,67	7,03	4,44		ryczałt	6,11

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją/ Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	6,16
Duomox, tabl., 500 mg	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063314	8,82	9,26	11,79	8,88				
Duomox, tabl., 1000 mg	20 tabl.	5909990063413	12,90	13,55	17,76	17,76		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	3,20
Duomox, tabl., 375 mg	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328314	7,12	7,48	9,50	6,66		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	6,08
Duomox, tabl., 750 mg	20 tabl. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328413	9,76	10,25	13,78	13,32		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	3,99
Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	16 kaps.	5909990066018	2,92	3,07	4,15	3,55		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	3,78
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	16 kaps.	5909990066117	5,79	6,08	8,21	7,10		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	4,26
Ospamox, tabl. powł., 0,5 g	16 tabl.	5909990293124	5,40	5,67	7,80	7,10		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt	3,85

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją/ Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Ospamox, tabl. powł., 0,75 g	16 tabl.	5909990293223	7,88	8,27	11,21	10,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt 3,81
	Ospamox, tabl. powł., 1 g	16 tabl.	5909990293322	9,72	10,21	13,88	13,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt 3,20
	Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg	20 tabl.	5909990778041	12,96	13,61	17,82	17,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt 3,20
	Ospamox 500 mg, tabl. powł., 500 mg	20 tabl.	5909990788453	6,48	6,80	9,33	8,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt 3,60
	Ospamox 750 mg, tabl. powł., 750 mg	20 tabl.	5909990788477	9,72	10,21	13,74	13,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka	ryczałt 3,53
	82.5. Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison								
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	7,56	7,94	8,39	1,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/eozynoflowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w	ryczałt 8,32

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją/ Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
								ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/ eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt 8,52
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt 5,33
197.1. Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu									
Aspulmo, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg		1 poj.a 200 dawek	5909990848065	8,75	9,19	12,78	12,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt 3,20
Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg		1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991106928	22,24	23,35	26,94	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt 16,11
Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg		1 poj. (200 dawek)	5909990764150	8,82	9,26	12,85	12,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt 3,20
Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę		1 poj.a 200 daw.	5909990442010	9,94	10,44	14,03	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt 3,20

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
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.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Spiolto® Respimat®.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva®
6. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva® Respimat®
7. Charakterystyka produktu leczniczego Atimos®
8. Charakterystyka produktu leczniczego Formoterol® Easyhaler®
9. Charakterystyka produktu leczniczego Pulmoterol®
10. Charakterystyka produktu leczniczego Pulveril®
11. Charakterystyka produktu leczniczego Onbrez® Breezhaler®
12. Charakterystyka produktu leczniczego Asaris®
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86)
14. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) Instytut Arcana. Kraków 2016 [materiały niepublikowane].
15. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) Instytut Arcana. Kraków 2016 [materiały niepublikowane].
16. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Spiolto® Respimat® (tiotropium/olodaterol) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) Instytut Arcana. Kraków 2016 [materiały niepublikowane].
17. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html>; data dostępu: 01.11.2015.
18. ATC/DDD Index 2015. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB04, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB06, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03AC13, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03AC12, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03AC18, data dostępu: 08.07.2015
19. ATC/DDD Classification (Temporary). WHO Drug Information Vol. 28, No. 4, 2014. http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_28-4_ATC-DDD.pdf; data dostępu 15.06.2015.
20. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r. Dz.U. 2015 poz. 1385.
21. Buhl R. Maltais F. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). Eur Respir J 2014 Apr;45(4):969-79.

22. Tashkin D, Pearle J. Formoterol and Tiotropium Compared With Tiotropium Alone for Treatment of COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 6:17–25.
23. Aaron SD, Vandemheen KL. Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone–Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 2007;146:545-555.
24. Hoshino M, Ohtawa J. Computed tomography assessment of airway dimensions with combined tiotropium and indacaterol therapy in COPD patients. *Respirology* (2014) 19, 403–410
25. Cazzola M. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 20 (2007) 556–561.
26. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of Tiotropium and Salmeterol/Fluticasone Propionate on Airway Wall Thickness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2013;86:280–287
27. Boros PW. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland. A study using the EQ-5D questionnaire. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2012; 122 (3)
28. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Anoro (umeclidiniowy bromek+wilanterol) we wskazaniu: „w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/001/AWA/001_AWA_OT_4350_1_Anoro_pochp_2015.03.12.pdf; data dostępu: 23.10.2015.
29. Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
30. Śliwiński P. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2014, tom 82, nr 3, strony 227–263.
31. *Medycyna Praktyczna*. <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=753>, data dostępu: 26.10.2015
32. <http://www.nfz-krakow.pl/stronadlapacjenta/index.php?site=art&idd=0&ida=31>; data dostępu: 26.10.2015
33. Mahler D. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781e788.
34. Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
35. Jahnz-Różyk K. Porównanie kosztów leczenia umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w Polsce w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 426–431.
36. *Medycyna Praktyczna*. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=76>; data dostępu: 26.10.2015
37. Rutten-van Mólken 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.
38. Hettle R, Wouters H. Cost-utility analysis of tiotropium versus usual care in patients with COPD in the UK and Belgium. *Respiratory Medicine* (2012) 106, 1722e1733.
39. 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.
40. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 16: 5–40.
41. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/>; data dostępu 15.09.2015 r.
42. Tashkin et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oct* 2008; 359 (15):1543-54.
43. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf; data dostępu: 15.09.2015 r.

44. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. 2015 Jul;109(7):870-81.
45. GUS. Stan zdrowia Polaków 2009, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>; data dostępu: 15.09.2015
46. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015; <http://www.nfz.gov.pl/>
47. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6664.html>, <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6661.html>, <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6698.html>; data dostępu 26.06.2015.
48. Ståhl E, Lindberg A. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. Health and Quality of Life Outcomes 2005, 3:56
49. Rutten-van Mölken M, Oostenbrink JB. Does Quality of Life of COPD Patients as Measured by the Generic EuroQol Five-Dimension Questionnaire Differentiate Between COPD Severity Stages? CHEST 2006; 130:1117–1128
50. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N, Abrahams R, Schmidt O, Bjermer L. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. Respir Med. 2015 Aug 12. pii: S0954-6111(15)30034-2. doi: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
51. ██████████ Tiotropium/olodaterol w leczeniu podtrzymującym pacjentów z POChP - opracowanie danych na podstawie raportów CTR (1237.5, 1237.6, 1237.25, 1237.26) do badań *TONADO1*, *TONADO2*, *OTEMTO1* oraz *OTEMTO2*. Kraków 2015, materiały nieopublikowane.
52. Gani R, Griffin J, Kelly S, et al. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. Prim Care Respir J 2010;19:68-74.
53. Menn P, Leidl R, Holle R. A lifetime Markov model for the economic evaluation of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacoeconomics 2012;30:825-40.
54. Oostenbrink JB, Al MJ, Oppe M, et al. Expected value of perfect information: an empirical example of reducing decision uncertainty by conducting additional research. Value Health 2008;11:1070-80.
55. Petrillo J, Nooten F. Utility Estimation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Preference for Change? Pharmacoeconomics 2011; 29 (11): 917-932.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy koszty-użyteczność.....	7
Tabela 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	8
Tabela 3. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem	10
Tabela 4. Stopnie zaawansowania obturacji oskrzeli w POChP według klasyfikacji GOLD 2015 [43, 30]	15
Tabela 5. Rozkład płci i wieku pacjentów na podstawie badań porównujących TIO/OLO z TIO	18
Tabela 6. Rozkład płci i wieku pacjentów w modelu	19
Tabela 7. Rozkład wzrostu pacjentów w modelu	19
Tabela 8. Wartość początkowa FEV ₁ na podstawie badań porównujących TIO/OLO z TIO	19
Tabela 9. Rozkład wartości początkowej FEV ₁ w modelu	20
Tabela 10. Rozkład stopnia ciężkości POChP w modelu (analiza wrażliwości)	20
Tabela 11. Współczynniki regresji pozwalającej wyznaczyć wartość FEV ₁ należną	20
Tabela 12. Zmiana wartości FEV ₁ dla TIO/OLO	21
Tabela 13. Poprawa natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej <i>trough</i> (FEV ₁) – dane do modelu.....	21
Tabela 14. Prawdopodobieństwo zgonu z powodu POChP	22
Tabela 15. Dawkowanie leków	23
Tabela 16. Wyznaczenie ceny detalicznej brutto, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiolto® Respimat®	26
Tabela 17. Koszty leczenia z udziałem TIO/OLO	27
Tabela 18. Koszty leczenia z udziałem TIO	27
Tabela 19. Koszty leczenia z udziałem TIO – analiza wrażliwości	28
Tabela 20. Koszty leczenia z udziałem leków z grupy LABA.....	28
Tabela 21. Koszty terapii skojarzonej LAMA+LABA stosowanej z osobnych inhalatorów	29
Tabela 22. Koszty leczenia z udziałem FLU/SAL w jednym inhalatorze	30
Tabela 23. Koszty leczenia doraźnego z udziałem SABA.....	30
Tabela 24. Zużycie leków ratunkowych po 12 tygodniach (liczba dawek/dzień)	31
Tabela 25. Średnia roczna liczba rutynowych wizyt kontrolnych u specjalisty.....	31
Tabela 26. Koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia pacjentów z POChP.....	32
Tabela 27. Średni koszt monitorowania leczenia POChP.....	32
Tabela 28. Zużycie zasobów związane z leczeniem zaostrzeń	32
Tabela 29. Koszty jednostkowe hospitalizacji związane z ciężkim zaostrzeniem POChP.....	33
Tabela 30. Koszty jednostkowe dGKS	33
Tabela 31. Koszty leczenia z udziałem dGKS.....	33
Tabela 32. Koszty jednostkowe amoksycyliny	34
Tabela 33. Koszty leczenia z udziałem amoksycyliny.....	34
Tabela 34. Koszty związane z leczeniem zaostrzeń	35

Tabela 35. Zestawienie kosztów uwzględnionych w modelu	35
Tabela 36. Wyjściowe wartości użyteczności	37
Tabela 37. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	38
Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych.....	43
Tabela 39. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania TIO/OLO vs TIO	47
Tabela 40. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL.....	48
Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania TIO/OLO vs TIO+FOR	49
Tabela 42. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania TIO/OLO vs TIO+IND	49
Tabela 43. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania TIO/OLO vs TIO+SAL	50
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs TIO.....	51
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs FLU/SAL.....	54
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs TIO+FOR	58
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs TIO+IND.....	61
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania TIO/OLO vs TIO+SAL.....	63
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 27.01.2016 r.).....	68
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 08.10.2015 r.)	68
Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 27.01.2016 r.).....	69
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 27.01.2016 r.)	70
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 03.11.2015 r.)	71
Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 03.11.2015 r.)	72
Tabela 55. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 03.11.2015 r.).....	72
Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 03.11.2015 r.)	72
Tabela 57. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu	74
Tabela 58. Roczne prawdopodobieństwo zgonu [41]	75
Tabela 59. Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych	77

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	71
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	73
Rysunek 1. Schemat modelu – przebieg choroby POChP	16