

Aneks

Odpowiedź na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących analiz HTA dla produktu leczniczego Symbicort

## Symbicort® (budezonid + formoterol) aerozol inhalacyjny

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

## Wykonawca

---

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 września 2018 r.

## Spis treści

Odpowiedź na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących analiz HTA dla produktu leczniczego Symbicort .....	4
1 Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zawierające budesonid i formoterol.....	4
2 Analiza wrażliwości dla wyników zestawienia konsekwencji zdrowotnych .....	12
3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	19
4 Spis Tabel.....	22
5 Piśmiennictwo .....	22

## Odpowiedź na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących analiz HTA dla produktu leczniczego Symbicort

Odpowiedź na pismo znak OT.4330.10.2018.KB.6 zawierające informację o niezgodnościach analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Symbicort (*budesonidum + formoteroli fumaras dihydricus*), aerozol inhalacyjny, zawiesina, 160 µg + 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 120 dawek, EAN: 5000456011648,

we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012r., poz. 388).

### 1 Leki refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zawierające budesonid i formoterol

#### Odpowiedź do uwagi nr 2.

W celu spełnianie wymagań minimalnych (§ 4. Ust 1 pkt 2 Rozporządzenia) w poniższej tabeli przedstawiono sposób i poziom refundowania technologii opcjonalnych:

- Formoterol 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę(dawka dobową 9 µg);
- budesonid 160 µg/ dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę(dawka dobową 320 µg);
- budesonid 160 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę + formoterol 4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 2 inhalacje dwa razy na dobę(dawka dobową 320 µg + 9 µg).

Dawka dostarczona budesonidu równa 160 mikrogramów/dawkę inhalacyjną oraz dawka dostarczona 4,5 mikrograma/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego jest równoważne odmierzo-

nej dawce zawierającej 200 mikrogramów/dawkę inhalacyjną budesonidu i 6 mikrogramów/dawkę inhalacyjną formoterolu fumaranu dwuwodnego.

Tabela 1. Leki refundowane w Polsce w leczeniu POChP zawierające budesonid, formoterol, budesonid + formoterol (MZ 26/04/2018).

EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Budesonidum + Formoterolum								
5909991137458	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 1 inh.po 120 daw. z opakowaniem ochronnym	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,48	127,18	110,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,90
5909991137465	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną, 1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	54,24	66,23	55,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	14,90
5909991137625	Bufomix Easyhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną 1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	94,09	112,17	110,90	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,47
5909991136932	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji,	199.2, Wziewne leki beta-2-	108,48	127,18	110,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe	ryczałt	19,90

Symbicort® aerozol inhalacyjny  
(budesonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	160+4,5 µg 1 inhalator (120 dawek)	adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach				zapalenie oskrzeli		
5909991136963	DuoResp Spiromax, proszek do inhalacji, 320+9 µg 1 inhalator (60 dawek)	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	94,09	112,17	110,90	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	4,47
5909990873029	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną 1 inh.po 60 daw	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	64,36	76,86	55,24	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	24,82
5909990873241	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę Inhalacyjną 1 inh.po 60 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	110,40	129,30	110,90	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	21,60

Symbicort® aerozol inhalacyjny  
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Budesonidum								
5909991033248	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj. po 2,18 g proszku (200 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	56,14	58,95	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	13,17
5909991033224	Budelin Novolizer 200, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj. po 2,18 g proszku (200 daw.) + inhal. Novolizer	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,35	65,47	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	19,69
5909990337323	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę, 1 inh. po 200 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	63,72	66,91	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	21,13
5909990337286	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę, 1 inh. po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	51,84	54,43	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	8,65

Symbicort® aerozol inhalacyjny  
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc



EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	startowy)							
5909991204082	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 60 kaps.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	15,55	16,33	18,33	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	5,99
5909991203986	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg/dawkę inhalacyjną, 60 kaps.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,10	32,66	36,66	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,63
5909990335169	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną, 1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79
5909990335176	Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną, 1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79

Symbicort® aerozol inhalacyjny  
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
5909990926213	Miflonide/Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 200 µg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	18,90	19,85	18,33	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,51
5909990926312	Miflonide/Miflonide Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 400 µg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	32,40	34,02	36,66	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	7,99
5909990677412	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.po 100 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	31,86	33,45	30,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	12,71
5909990335183	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną, 1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	52,92	55,57	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79
5909990335190	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną, 1 poj.po 200 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe -	52,92	55,57	61,09	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	9,79

Symbicort® aerozol inhalacyjny  
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	proszki i aerozole						
Formoterolum								
5909990445219	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	32,83	34,47	28,62	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	15,33
5909990445318	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	41,90	44,00	53,55	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20

Symbicort® aerozol inhalacyjny  
(budezonid + formoterol)

w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

## 2 Analiza wrażliwości dla wyników zestawienia konsekwencji zdrowotnych

### Odpowiedź do uwagi nr 4.

Do przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla leku Symbicort wybrana została technika minimalizacji kosztów. Wybór tej techniki analitycznej uzasadnia fakt, że na podstawie wyników analizy porównawczej wnioskowano o podobnej biodostępności (profil farmakokinetyki), skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie oraz równoważności terapeutycznej produktu leczniczego Symbicort pMDI w odniesieniu do komparatorów. W przypadku analizy minimalizacji kosztów porównywane są wyłącznie koszty terapii, więc ze względu na metodykę CMA w tym rodzaju analizy nie są uwzględniane konsekwencje zdrowotne. Jednakże w ramach analizy ekonomicznej w związku z faktem, że w przypadku porównania BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków (tj. brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości BUD/FM pMDI nad BUD/FM DPI) oszacowano wartość parametrów CUR dla porównywanych terapii (Rozdział 8).

Na potrzeby oszacowania współczynników CUR dla ocenianych interwencji (BUD/FM pMDI, BUD/FM DPI), w analizie obliczono efekt zdrowotny leczenia POChP w rocznym horyzoncie czasowym, wyrażony w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wobec czego analiza CUR w sposób pośredni uwzględnia efekty zdrowotne (efekt zdrowotny dla porównywanych interwencji, przyjęto na poziomie użyteczności w populacji chorych na POChP, zgodnie z metodyką CMA założono brak różnic dla porównywanych terapii). W analizie nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla analizy CUR, co zostało uznane przez Agencję, za prawidłowe podejście, jednakże w celu spełnienia wymagań minimalnych (§ 5. ust 9 pkt 3 Rozporządzenia) poniżej przedstawiono analizę wrażliwości dla analizy CUR.

Analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji parametrów modelu obciążonych niepewnością oraz oceny wpływu zmiany wartości tych parametrów na wynik końcowy analizy podstawowej. W analizie wrażliwości wyniki obliczono przy założeniu zakresów zmienności niepewnych parametrów, określonych m.in. na podstawie przeglądu literatury lub założeń własnych.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Analizę wrażliwości przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Tabela 2. Zestawienie założeń analiz wrażliwości do analizy CUR.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
Koszt terapii	<p>W analizie podstawowej założono, że lek Symbicort będzie refundowany wyłącznie w ramach listy A:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Koszt preparatów BUD/FM DPI w ramach listy A:</p> <p>BUD/FM DPI: PPP: 1 302,88 zł</p> <p>BUD/FM DPI: PPP+P: 1 579,43 zł</p>	<p>W ramach AW testowano następujące założenia:</p> <p>lek Symbicort będzie dostępny w ramach listy D, na której znajdują się bezpłatne leki dla chorych w wieku powyżej 75 lat,:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Koszt preparatów BUD/FM DPI w ramach listy D:</p> <p>BUD/FM DPI: PPP: 1 579,43zł</p> <p>BUD/FM DPI: PPP+P: 1 579,43 zł</p> <p>Uwzględnienie kosztów ważonych terapii biorąc pod uwagę, że część leków dostępnych jest w ramach listy D: oszacowano udział chorych na POChP w wieku do 75 lat oraz powyżej 75 lat na podstawie liczby sprawozdanych porad w 2012 roku w ramach POZ dla pacjentów z POChP wg grup wiekowych:</p> <p>0-75 lat: 75,41%</p> <p>75+ lat: 24,59%</p> <p>Następnie koszty terapii oszacowane dla populacji 0-75 lat i populacji 75+ lat zważono udziałem chorych w tym wieku.</p> <p>PPP:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>BUD/FM DPI: 1 370,88 zł</p> <p>PPP+P:</p>

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
		BUD/FM DPI: 1 579,43 zł
<b>Koszt jednostkowy BUD/FM DPI</b>	Do oszacowania średniego ważonego kosztu za DDD komparatorów, jako wagę wykorzystano liczbę sprzedanych DDD każdego z preparatów w 01.2017-03.2018: 0-75 lat: PPP: 3,567 zł/DDD PPP+P: 4,324 zł/DDD	Koszt jednostkowy komparatora na poziomie najniższego / najwyższego kosztu jednostkowego preparatów: Dostępność na liście A: PPP: 3,469 zł/DDD / 3,590 zł/DDD PPP+P: 3,739 zł/DDD / 5,124 zł/DDD Dostępność na liście D: PPP+P/PPP: 3,739 zł/DDD / 5,124 zł/DDD
<b>Efekty [QALY]</b>	Na potrzeby oszacowania współczynników CUR dla ocenianych interwencji (BUD/FM pMDI, BUD/FM DPI), w analizie obliczono efekt zdrowotny leczenia POChP w rocznym horyzoncie czasowym, wyrażony w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Ze względu na fakt, że analiza podstawowa ma charakter minimalizacji kosztów (tj. zakłada brak różnic w skuteczności porównywanych interwencji), w obliczeniach założono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych interwencji, przyjęty na poziomie użyteczności w populacji chorych na POChP. wartość użyteczności zaczerpniętej z badania <i>Moayeri 2015</i> . Praca ta jest metaanalizą 32 badań mających na celu ocenę wartości użyteczności w populacji chorych na POChP, do pomiaru użyteczności korzystano z kwestionariusza EQ-5D.  Średnia wartość użyteczności dla populacji chorych na POChP wyniosła 0,673	Przyjęto skrajne wartości użyteczności oszacowane dla populacji chorych na POChP w stadium I i IV choroby z pracy <i>Moayeri 2015</i> :  Wartość maksymalna użyteczności: 0,820 Wartość minimalna użyteczności: 0,624

W poniższej tabeli przedstawiono analizę wrażliwości do średnich kosztów i efektów uzyskanych w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego Symbicort (BUD/FM pMDI) lub BUD/FM DPI w leczeniu POChP oraz wartości ilorazów kosztów i efektów (CUR).

Tabela 3. Wyniki CMA: BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI z PPP – analiza wrażliwości.

AW	Strategia leczenia	Średnia koszt [zł]	Efekty QALY	CUR [zł/QALY]	Progowa cena netto leku Symbicort [zł]
Analiza podstawowa _ogółem POChP użytecz.	Symbicort		0,673		
	Komparator	1 302,88	0,673	1 935,93	
I. Średni koszt terapii (populacja 75 i 75+ lat łącznie- leki na liście A i D)_ogółem POChP użytecz.	Symbicort		0,673		
	Komparator	1 370,88	0,673	2 036,96	
II. Koszt komparatorów na poziomie	Symbicort		0,673		

AW	Strategia leczenia	Średnia koszt [zł]	Efekty QALY	CUR [zł/QALY]	Progowa cena netto leku Symbicort [zł]
najdroższej terapii (leki na liście A)_ogółem POCHP użytecz.	Komparator	1 311,25	0,673	1 948,36	
III. Koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście A)_ogółem POCHP użytecz.	Symbicort		0,673		
	Komparator	1 267,17	0,673	1 882,87	
IV. Koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście D)_ogółem POCHP użytecz.	Symbicort		0,673		
	Komparator	1 871,54	0,673	2 780,89	
V. Koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście D)_ogółem POCHP użytecz.	Symbicort		0,673		
	Komparator	1 365,67	0,673	2 029,23	
VI. Lek Symbicort na liście D vs komparatory na liście D _ogółem POCHP użytecz.	Symbicort		0,673		
	Komparator	1 579,43	0,673	2 346,84	
VII. Lek Symbicort na liście A vs ważony koszt komparatorów z listy A i D_ogółem POCHP użytecz.	Symbicort		0,673		
	Komparator	1 370,88	0,673	2 036,96	
VIII. Analiza podstawowa stadium I POCHP użytecz.	Symbicort		0,82		
	Komparator	1 302,88	0,82	1 588,88	
IX. Średni koszt terapii (populacja 75 i 75+ lat łącznie- leki na liście A i D)_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort		0,82		
	Komparator	1 370,88	0,82	1 671,80	
X. Koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście A)_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort		0,82		
	Komparator	1 311,25	0,82	1 599,08	
XI. Koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście A)_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort		0,82		
	Komparator	1 267,17	0,82	1 545,33	
XII. Koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście D)_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort		0,82		
	Komparator	1 871,54	0,82	2 282,37	
XIII. Koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście D)_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort		0,82		
	Komparator	1 365,67	0,82	1 665,45	
XIV. Lek Symbicort na liście D vs komparatory na liście D _stadium I POCHP użytecz.	Symbicort		0,82		
	Komparator	1 579,43 zł	0,82	1 926,13	

AW	Strategia leczenia	Średnia koszt [zł]	Efekty QALY	CUR [zł/QALY]	Progowa cena netto leku Symbicort [zł]
XV. Lek Symbicort na liście A vs ważony koszt komparatorów z listy A i D_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort	████	0,82	████	████ █████
	Komparator	1 370,88	0,82	1 671,80	████ █████
XVI. Analiza podstawowa_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	████	0,624	████	████████████████
	Komparator	1 302,88	0,624	2 087,95	████████████████
XVII. Średni koszt terapii (populacja 75 i 75+ lat łącznie- leki na liście A i D)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	████	0,624	████	████ █████
	Komparator	1 370,88	0,624	2 196,92	████ █████
XVIII. Koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście A)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	████	0,624	████	████████████████
	Komparator	1 311,25	0,624	2 101,36	████████████████
XIX. Koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście A)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	████	0,624	████	████████████████
	Komparator	1 267,17	0,624	2 030,73	████████████████
XX. Koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście D)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	████	0,624	████	████ █████
	Komparator	1 871,54	0,624	2 999,26	████ █████
XXI. Koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście D)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	████	0,624	████	████ █████
	Komparator	1 365,67	0,624	2 188,57	████ █████
XXII. Lek Symbicort na liście D vs komparatory na liście D_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	████	0,624	████	████ █████
	Komparator	1 579,43	0,624	2 531,13	████ █████
XXIII. Lek Symbicort na liście A vs ważony koszt komparatorów z listy A i D_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	████	0,624	████	████ █████
	Komparator	1 370,88	0,624	2 196,92	████ █████

Tabela 4. Wyniki CMA: BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI z PPP +P – analiza wrażliwości.

AW	Strategia leczenia	Średnia koszt [zł]	Efekty QALY	CUR [zł/QALY]	Progowa cena netto leku Symbicort
Analiza podstawowa _ogółem POCHP użytecz.	Symbicort	████	0,673	████	████ █████
	Komparator	1 579,43	0,673	2 346,84	████ █████
I. Średni koszt terapii (populacja 75 i	Symbicort	████	0,673	████	████ █████



AW	Strategia leczenia	Średnia koszt [zł]	Efekty QALY	CUR [zł/QALY]	Progowa cena netto leku Symbicort	
75+ lat łącznie- leki na liście A i D)_ogółem POCHP użytecz.	Komparator	1 579,43	0,673	2 346,84		
II. Koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście A)_ogółem POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,673	██████	██████	██████
	Komparator	1 871,54	0,673	2 780,89		
III. Koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście A)_ogółem POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,673	██████	██████	██████
	Komparator	1 365,67	0,673	2 029,23		
IV. Koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście D)_ogółem POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,673	██████	██████	██████
	Komparator	1 871,54	0,673	2 780,89		
V. Koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście D)_ogółem POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,673	██████	██████	██████
	Komparator	1 365,67	0,673	2 029,23		
VI. Lek Symbicort na liście D vs komparatory na liście D _ogółem POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,673	██████	██████	██████
	Komparator	1 579,43	0,673	2 346,84		
VII. Lek Symbicort na liście A vs ważony koszt komparatorów z listy A i D _ogółem POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,673	██████	██████	██████
	Komparator	1 579,43	0,673	2 346,84		
VIII. Analiza podstawowa stadium I POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,82	██████	██████	██████
	Komparator	1 579,43	0,82	1 926,13		
IX. Średni koszt terapii (populacja 75 i 75+ lat łącznie- leki na liście A i D)_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,82	██████	██████	██████
	Komparator	1 579,43	0,82	1 926,13		
X. Koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście A)_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,82	██████	██████	██████
	Komparator	1 871,54	0,82	2 282,37		
XI. Koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście A)_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,82	██████	██████	██████
	Komparator	1 365,67	0,82	1 665,45		
XII. Koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście D)_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,82	██████	██████	██████
	Komparator	1 871,54	0,82	2 282,37		
XIII. Koszt komparatorów na poziomie	Symbicort	██████	0,82	██████	██████	██████

AW	Strategia leczenia	Średnia koszt [zł]	Efekty QALY	CUR [zł/QALY]	Progowa cena netto leku Symbicort	
najtańszej terapii (leki na liście D)_stadium I POCHP użytecz.	Komparator	1 365,67	0,82	1 665,45		
XIV. Lek Symbicort na liście D vs komparatory na liście D)_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,82	██████	██████	██████
	Komparator	1 579,43	0,82	1 926,13		
XV. Lek Symbicort na liście A vs ważony koszt komparatorów z listy A i D)_stadium I POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,82	██████	██████	██████
	Komparator	1 579,43	0,82	1 926,13		
XVI. Analiza podstawowa)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,624	██████	██████	██████
	Komparator	1 579,43	0,624	2 531,13		
XVII. Średni koszt terapii (populacja 75 i 75+ lat łącznie- leki na liście A i D)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,624	██████	██████	██████
	Komparator	1 579,43	0,624	2 531,13		
XVIII. Koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście A)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,624	██████	██████	██████
	Komparator	1 871,54	0,624	2 999,26		
XIX. Koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście A)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,624	██████	██████	██████
	Komparator	1 365,67	0,624	2 188,57		
XX. Koszt komparatorów na poziomie najdroższej terapii (leki na liście D)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,624	██████	██████	██████
	Komparator	1 871,54	0,624	2 999,26		
XXI. Koszt komparatorów na poziomie najtańszej terapii (leki na liście D)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,624	██████	██████	██████
	Komparator	1 365,67	0,624	2 188,57		
XXII. Lek Symbicort na liście D vs komparatory na liście D)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,624	██████	██████	██████
	Komparator	1 579,43	0,624	2 531,13		
XXIII. Lek Symbicort na liście A vs ważony koszt komparatorów z listy A i D)_stadium IV POCHP użytecz.	Symbicort	██████	0,624	██████	██████	██████
	Komparator	1 579,43	0,624	2 531,13		

### 3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

#### Odpowiedź do uwagi nr. 5 i 6

Obliczenia w analizie wpływu na budżet zostały wykonane w oparciu o prognozowane na podstawie danych NFZ rzeczywiste zużycie produktów skojarzonych budezonidu z formoterolem, w związku z czym nie korzystano w sposób bezpośredni z liczebności populacji, w której lek Symbicort będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o jego refundacji. Analitycy Agencji uznali takie podejście za prawidłowe, niemniej jednak w celu spełnienia wymagań minimalnych (§ 6. ust 1 pkt 2 Rozporządzenia) poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji oszacowania rocznej liczebności populacji, w której lek Symbicort będzie stosowany, przy założeniu, że minister właściwy do spraw wyda decyzję o objęciu refundacją. Przeprowadzone poniżej oszacowania populacyjne spełniają również § 6. ust 2 Rozporządzenia, gdyż przedstawione są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy obejmującym 2019 i 2020 rok.

Ponieważ oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której lek Symbicort będzie stosowany przy założeniu, że Minister Zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją jest ściśle skorelowane z rzeczywistym zużyciem produktów skojarzonych budezonid/formoterol na podstawie którego oparto obliczenia w analizie wpływu na budżet, oszacowania o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 zawarte w BIA są tożsame z wykonanymi w oparciu o przeprowadzone oszacowanie populacyjne. W związku, z czym został również spełniony § 6. ust. 3 Rozporządzenia.

W celu oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, korzystano z następujących danych i założeń:

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że powyższe oszacowanie jest jedynie przybliżoną liczbą chorych, którzy otrzymają lek Symbicort w 2019 i 2020 roku w przypadku jego refundacji, oszacowanie to obarczone jest niepewnością związaną z przyjęciem uproszczonego zużycia leku w przeliczeniu na pacjenta (z powodu braku wiarygodnych danych nie uwzględniono np. możliwości wystąpienia niepełnych terapii). Z tego względu obliczenia w analizie wpływu na budżet oparto na prognozowaniu na podstawie danych NFZ o rzeczywistym zużyciu produktów skojarzonych budezonidu z formoterolem.

W związku z oszacowaniem rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją w celu spełnienia **§ 6. ust. 3 Rozporządzenia** poniżej przedstawiono wyniki, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5. Jak widać są one takie same jak w analizie podstawowej BIA oszacowanej na podstawie danych NFZ o rzeczywistym zużyciu produktów skojarzonych budezonid/formoterol. Wynika to z faktu, że liczebność populacji, w której lek Symbicort będzie stosowana przy założeniu, że Minister Zdrowia wyda decyzję o jego refundacji została oszacowana wtórnie w oparciu o zużycie leku przyjęte w analizie i oszacowania te są ze sobą wzajemnie skorelowane. Podejście takie pozwala zachować spójność oszacowania liczebności populacji docelowej, w której lek Symbicort będzie stosowany ze zużyciem przyjętym w analizie BIA.

Rozporządzenie MZ z 2.04.2012 r.		Wyniki analizy
§ 6. ust. 1 pkt 3,	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	Łączne wydatki 82 623 729 zł, w tym na lek Symbicort w postaci pMDI 0 zł.
§ 6. ust. 1 pkt 6	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o którym mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej cenę wnioskowanej technologii	[Redacted]
§ 6. ust. 1 pkt 7	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o których mowa w pkt 6	[Redacted]
§ 6. ust. 1 pkt 4	Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy	[Redacted]
§ 6. ust. 1 pkt 5	Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy	[Redacted]

## 4 Spis Tabel

Tabela 1. Leki refundowane w Polsce w leczeniu POChP zawierające budesonid, formoterol, budesonid + formoterol (MZ 26/04/2018).....	6
Tabela 2. Zestawienie założeń analiz wrażliwości do analizy CUR.....	13
Tabela 3. Wyniki CMA: BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI z PPP – analiza wrażliwości.....	14
Tabela 4. Wyniki CMA: BUD/FM pMDI vs BUD/FM DPI z PPP +P – analiza wrażliwości.....	16

## 5 Piśmiennictwo

- Moayeri 2015** Moayeri F, Hsueh Y, Clarke P, Hua X, Dunt D. Health State Utility Value in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); The Challenge of Heterogeneity: A Systematic Review and Meta-Analysis. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2015