

ANALIZA EKONOMICZNA

TRELEGY® ELLIPTA® W TERAPII PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC

Wersja 1.1



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 czerwca 2018 r.

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na minimalne wymagania AOTMiT (nr pisma: OT.4330.11.2018.MS.3). Data zakończenia aktualizacji: 11 września 2018 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

analiza danych, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy,
dostosowanie pliku obliczeniowego analizy,

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy,

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy,

[REDACTED]

metodyka analizy, koordynacja prac

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	13
1.1. Cel	13
1.2. Problem zdrowotny	14
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Komparatory	16
1.4.1. FP/SAL (Aerivio® Spiromax®, Airexar® Spiromax®, AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Combaterol®, Lifsar® Pulmojet®, Salmeson®, Salmex®, Seretide®, Seretide® Dysk®)	16
1.4.2. BUD/FORM (BiResp® Spiromax®, Bufomix® Easyhaler®, DuoResp® Spiromax®, Symbicort®, Symbicort® Turbuhaler®)	18
1.4.3. BDP/FORM (Fostex®, Formodual®)	19
1.4.4. UMEC/VI (Anoro® Ellipta®, Laventair® Ellipta®)	20
1.4.5. TIO (Braltus®, Favyn® Spiriva®, Spiriva® Respimat®, Srivasso®)	21
1.4.6. BGLY (Enurev® Breezhaler®, Seebri® Breezhaler®, Tovanor® Breezhaler®)	21
1.4.7. BDP/FORM/BGLY (Trimbow®)	22
1.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów	23
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy	24
2. METODYKA	26
2.1. Technika analityczna	26
2.2. Struktura modelu	27
2.3. Zaostżenia	29
2.4. Populacja docelowa	29
2.5. Porównywane interwencje	30
2.6. Perspektywa analizy	30
2.7. Horyzont czasowy analizy	30
2.8. Efekty zdrowotne	30
2.9. Koszty	31
2.10. Dyskontowanie	31
2.11. Korekta połowy cyklu	31
2.12. Próg opłacalności	31
2.13. Analiza wrażliwości	32

3. DANE ŹRÓDŁOWE	34
3.1. Charakterystyka populacji.....	34
3.2. Wartość należna FEV1	35
3.3. Efektywność interwencji.....	36
3.4. Śmiertelność	37
3.4.1. Wstępny model	37
3.4.2. Model Markowa.....	39
3.5. Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania choroby.....	40
3.5.1. Początkowy rozkład pacjentów	40
3.5.2. Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania POChP po 24 tygodniach leczenia.....	41
3.5.1. Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania POChP po 52 tygodniach leczenia.....	42
3.5.1. Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania POChP na początku modelu Markowa.....	44
3.6. Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc	47
3.6.1. Wstępny model	47
3.6.2. Model Markowa.....	48
3.7. Przerwanie leczenia	49
3.7.1. Wstępny model	49
3.7.2. Model Markowa.....	50
3.8. Występowanie zaostrzeń	51
3.8.1. Średnia roczna częstość zaostrzeń we wstępnym modelu	51
3.8.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w modelu Markowa	53
3.9. Prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów ciężkości choroby w modelu Markowa.....	55
3.10. Macierz przejścia	57
3.11. Compliance	58
3.12. Użyteczności	59
3.12.1. Użyteczności stanów zdrowia	60
3.12.2. Spadek wartości QALY związany z zaostrzeniami i zapaleniem płuc	61
3.13. Koszty.....	62
3.13.1. Koszty Trelegy®.....	62
3.13.2. Schemat BDP/FORM/BGLY (preparat Trimbow®)	63
3.13.3. Koszty komparatorów.....	64
3.13.4. Koszty stanów zdrowia.....	69
3.13.5. Koszty leczenia zaostrzeń.....	72
3.13.6. Koszty leczenia powikłań POChP – zapalenie płuc	76
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	77

4.1. Założenia	77
4.2. Zasada działania	78
4.3. Opcje modelu	79
5. WYNIKI	81
5.1. Wyniki kliniczne	81
5.2. Wyniki ekonomiczne	83
5.2.1. Wydatki płatnika publicznego	83
5.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjenta	90
5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	98
5.3.1. Perspektywa NFZ	98
5.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent	124
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	152
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	152
6.2. Wyniki	155
6.2.1. Perspektywa płatnika publicznego	155
6.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta	164
7. WALIDACJA.....	174
7.1. Walidacja wewnętrzna	174
7.2. Walidacja konwergencji	174
7.3. Walidacja zewnętrzna	175
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	176
Wyniki analizy podstawowej	176
Probabilistyczna analiza wrażliwości (wyniki względem QALY)	177
Jednokierunkowa analiza wrażliwości	177
Wnioski końcowe	178
9. OGRANICZENIA.....	179
10. Dyskusja	180
11. Bibliografia	184
12. Spis tabel, wykresów i rysunków	187
13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami	194
ANEKS A.....	197
A.1. Porównanie rocznych kosztów terapii nie będących komparatorami w niniejszej analizie	197

A.2. Strategie wyszukiwania.....	197
A.2.1. Analizy ekonomiczne	197
A.2.2. Użyteczności.....	199
A.3. Parametry modelu.....	205
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne	211

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OL	Okres leczenia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)

POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Tabela 1.
Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia

Grupa	Substancja czynna
ICS glikokortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • FF – furoinian flutykazonu • FP – propionian flutykazonu • BDP – dipropionian beklometazonu • BUD – budezonid
LABA długo działający $\beta 2$ -agonista/beta-2—mimetyk (ang. <i>long-acting $\beta 2$ agonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • SAL – salmeterol • FORM – formoterol • VI – wilanterol
LAMA długo działający antagonistę receptorów muskarynowych (ang. <i>long-acting muscarinic anagonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • TIO – tiotropium • UMEC – umeklidynium • BGLY – bromek glikopironium
ICS/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • FP/SAL – propionian flutykazonu i salmeterol • FF/VI – furoinian flutykazonu i wilanterol • BUD/FORM – budezonid i formoterol • BDP/FORM – beklometazon i formoterol
LAMA/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • UMEC/VI – umeklidynium i wilanterol
ICS/LAMA/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • FF/UMEC/VI – furoinian flutykazonu, umeklidynium i wilanterol • BDP/FORM/BGLY – dipropionian beklometazonu, formoterol i bromek glikopironium

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku złożonego z flutykazonu furoinianu, umeklidynium i wilanterolu (Trelegy® Ellipta®, FF/UMEC/VI) podawanego z jednego inhalatora stosowanego w porównaniu z technologiami medycznymi aktualnie stosowanymi w Polsce w ramach leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą.

Populacja

Dorośli pacjenci z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą (LABA + ICS).

Interwencja

Trelegy® (FF/UMEC/VI) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. jedna inhalacja odpowiednio 92 μ g/55 μ g/22 μ g raz na dobę (dawki dostarczone).

Komparatory

Komparatory w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. (dobowe dawki dostarczone):

KOMPARATOR GŁÓWNY:

ICS/LABA + LAMA:

- FP/SAL + TIO (920/94 μ g lub 930/90 μ g lub 880/84 μ g) + (5 μ g lub 10 μ g),
- FP/SAL + BGLY (920/94 μ g lub 930/90 μ g lub 880/84 μ g) + (44 μ g),
- BDP/FORM + TIO (338,4/20 μ g lub 355,4/20,4) + (5 μ g lub 10 μ g),
- BUD/FORM + TIO (640/18 μ g) + (5 μ g lub 10 μ g).

KOMPARATORY DODATKOWE:

ICS/LAMA/LABA:

- BDP/FORM/BGLY (348/20/44 μ g)

LAMA/LABA:

- UMEC/VI (55/22 μ g)

ICS/LABA:

- BUD/FORM (640/18 μ g)

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone na podstawie modelu oryginalnego, dostarczonego przez Wnioskodawcę, który dostosowano do aktualnych lokalnych uwarunkowań. Rozpatrywany model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Struktura modelu składa się z dwóch części:

- wstępny model wykorzystujący wyniki badań klinicznych,
- dyskretny model Markowa rozpoczynający się pod koniec okresu leczenia z badania, modelujący stan zdrowia pacjentów w dalszym okresie leczenia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Cenę zbytu netto preparatu Trelegy® uzyskano od Zamawiającego i wynosi ona [REDACTED] dla opakowania zawierającego 30 inhalacji.

Wyniki

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość dla pacjentów, u których zastosowano FF/UMEC/VI wynosi [REDACTED].

W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a:

- FP/SAL+TIO wynosi [REDACTED],
- BUD/FORM+TIO wynosi [REDACTED],
- BDP/FORM/BGLY wynosi [REDACTED],
- FP/SAL+BGLY wynosi [REDACTED],
- BUD/FORM wynosi [REDACTED],
- BDP/FORM+TIO wynosi [REDACTED],
- UMEC/VI wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy podstawowej

Perspektywa NFZ

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wynosi [REDACTED].

Różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a:

- FP/SAL+TIO wynosi [REDACTED]
- BUD/FORM+TIO wynosi [REDACTED]
- BDP/FORM/BGLY wynosi [REDACTED]
- FP/SAL+BGLY wynosi - [REDACTED]
- BUD/FORM wynosi [REDACTED]
- BDP/FORM+TIO wynosi [REDACTED]

- UMEC/VI wynosi [REDACTED]

W przypadku porównania z wszystkimi obecnie refundowanymi terapiami trójlekowymi (FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO, FP/SAL+BGLY oraz BDP/FORM+TIO) terapia FF/UMEC/VI jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach).

W przypadku schematów BDP/FORM/BGLY, BUD/FORM oraz UMEC/VI koszt uzyskania jednego QALY jest znacznie niższy od przyjętego progu opłacalności i wynosi odpowiednio [REDACTED].

Perspektywa NFZ + pacjent

W dożywnym horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wynosi [REDACTED].

Różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a:

- FP/SAL+TIO wynosi [REDACTED],
- BUD/FORM+TIO wynosi [REDACTED]
- BDP/FORM/BGLY wynosi [REDACTED]
- FP/SAL+BGLY wynosi [REDACTED]
- BUD/FORM wynosi [REDACTED]
- BDP/FORM+TIO wynosi [REDACTED],
- UMEC/VI wynosi [REDACTED]

W przypadku porównania z BDP/FORM/BGLY terapia FF/UMEC/VI jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach).

W przypadku porównania z pozostałymi schematami koszt uzyskania jednego QALY jest znacznie niższy od przyjętego progu opłacalności i wynosi [REDACTED] dla porównania z FP/SAL+TIO, [REDACTED] dla porównania z BUD/FORM+TIO, [REDACTED] dla porównania z FP/SAL+BGLY, [REDACTED] dla porównania z BUD/FORM, [REDACTED] dla porównania z BDP/FORM+TIO oraz [REDACTED] dla porównania z UMEC/VI.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (wyniki względem QALY)

Wyniki z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) wskazują, że z prawdopodobieństwem bliskim lub równym 100% terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od komparatorów.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W perspektywie NFZ w każdym z wariantów analizy FF/UMEC/VI dominuje nad BDP/FORM+TIO. W przypadku porównań z FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO oraz FP/SAL+BGLY Trelegy® dominuje nad komparatorem we wszystkich scenariuszach, oprócz scenariusza polegającego na uwzględnieniu *compliance* na podstawie innego badania. Niemniej w przypadku uwzględnienia tego scenariusza Trelegy® pozostaje interwencją opłacalną. W przypadku porównania z BDP/FORM/BGLY w większości scenariuszy Trelegy® jest interwencją opłacalną, w przypadku kilku scenariuszy dominuje nad Trimbow.

W perspektywie NFZ w porównaniu ze schematem BUD/FORM największy wzrost wartości ICUR (o około 251%) uzyskano przy uwzględnieniu scenariusza polegającego na uwzględnieniu rocznego horyzontu czasowego analizy, natomiast największy spadek ICUR (██████████) spowodował scenariusz polegający na uwzględnieniu *compliance* na podstawie innego badania. W porównaniu ze schematem UMEC/VI największy wzrost ICUR (██████████) spowodował scenariusz polegający na uwzględnieniu rocznego horyzontu analizy, natomiast największy spadek (██████████) spowodował scenariusz, w którym koszty komparatorów oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z uwzględnieniem odpłatności dla pacjentów powyżej 75 r.ż..

W perspektywie NFZ+pacjent w prawie każdym z wariantów analizy FF/UMEC/VI jest terapią opłacalną w porównaniu do komparatorów trójlekowych. Wyjątek stanowi porównanie z BDP/FORM+TIO w przypadku scenariusza polegającego na uwzględnieniu rocznego horyzontu czasowego analizy, w którym ICUR wynosi ██████████

W perspektywie NFZ+pacjent w porównaniu ze schematem BUD/FORM największy wzrost wartości ICUR (██████████) uzyskano przy uwzględnieniu scenariusza polegającego na uwzględnieniu rocznego horyzontu analizy, natomiast największy spadek ICUR (██████████) spowodował scenariusz polegający na uwzględnieniu *compliance* na podstawie innego badania. Analogicznie w przypadku porównania z UMEC/VI - największy wzrost ICUR (██████████) spowodował scenariusz polegający na uwzględnieniu rocznego horyzontu analizy, natomiast największy spadek (██████████) spowodował scenariusz polegający na uwzględnieniu *compliance* na podstawie innego badania.

■ Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie leku Trelegy® (FF/UMEC/VI) zamiast rozważanych komparatorów, **wiąże się z wydłużeniem życia, w tym także skorygowanego jakością**. W perspektywie NFZ, w przypadku wszystkich rozważanych refundowanych komparatorów trójlekowych (FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO, FP/SAL+BGLY oraz BDP/FORM+TIO) **analizowana terapia FF/UMEC/VI jest opcją dominującą**, czyli przynosi lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach. W przypadku schematów BDP/FORM/BGLY, BUD/FORM oraz UMEC/VI **koszt uzyskania jednego QALY jest znacznie niższy od przyjętego progu opłacalności**.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku złożonego z flutykazonu furoinianu, umeklidynium i wilanterolu (Trelegy® Ellipta®, FF/UMEC/VI) podawanego z jednego inhalatora stosowanego w porównaniu z technologiami medycznymi aktualnie stosowanymi w Polsce w ramach leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długą działającą β2-agonistą (ICS + LABA).

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

Populacja

- Dorośli pacjenci z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia ICS + LABA.

Interwencja

- **Trelegy®** (FF/UMEC/VI) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. jedna inhalacja odpowiednio 92 µg/55 µg/22 µg raz na dobę (dawki dostarczone).

Komparatory

- Komparatory w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL tj. (dobowe dawki dostarczone):

KOMPARATOR GŁÓWNY:

ICS/LABA + LAMA:

- FP/SAL + TIO (920/94 µg lub 930/90 µg lub 880/84 µg) + (5 µg lub 10 µg)
- FP/SAL + BGLY (920/94 µg lub 930/90 µg lub 880/84 µg) + (44 µg)
- BDP/FORM + TIO (338,4/20 µg lub 355,4/20,4) + (5 µg lub 10 µg)
- BUD/FORM + TIO (640/18 µg) + (5 µg lub 10 µg)

KOMPARATORY DODATKOWE:

ICS/LAMA/LABA:

- BDP/FORM/BGLY (348/20/44 µg)

LAMA/LABA:

- UMEC/VI (55/22 µg)

ICS/LABA:

- BUD/FORM (640/18 µg)

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto (zł).

1.2. Problem zdrowotny

Według definicji Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD, ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) POChP to schorzenie, w przebiegu którego stwierdza się trwałe ograniczenie przepływu powietrza w dolnych drogach oddechowych, mające zwykle charakter progresywny oraz związane ze wzmożoną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na działanie szkodliwych cząstek lub gazów. Zaostrzenia i choroby współistniejące pacjenta mogą przyczyniać się do ogólnego nasilenia choroby. Niemniej POChP jest stanem chorobowym, który można skutecznie leczyć i któremu można zapobiegać [1].

POChP to jedna z najczęściej występujących (obok astmy) chorób układu oddechowego, której częstość występowania stale się zwiększa. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) w 2002 roku liczba przypadków POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego wynosiła 62 miliony. W oparciu o dane z projektu BOLD (ang. *Burden of Obstructive Lung Disease*) oraz innych dużych badań epidemiologicznych (lata 1990–2010) liczba chorych na POChP w 2010 roku wynosiła 384 miliony, co odpowiadało współczynnikowi chorobowości wynoszącemu 11,7% (8,4%–15,0%). Wyniki przeglądu systematycznego Rycroft 2012, opracowanego na podstawie badań epidemiologicznych obejmujących 11 krajów (w tym kraje Europy, Azji, Ameryki Północnej oraz Australię) wykazały, że częstość występowania POChP mieści się w przedziale od 0,2% do 37% i różni się w zależności od kraju, cech populacji oraz stosowanych kryteriów diagnozy POChP czy też wykorzystanych metod badawczych. Z kolei według wyników badania epidemiologicznego GBD (ang. *Global Burden of Disease Study*) w 2016 roku raportowano występowanie 251 milionów przypadków POChP na świecie [1].

Według danych WHO w 2015 roku liczba odnotowanych zgonów spowodowanych POChP wynosiła 3,17 miliona i stanowiła czwartą, co do częstości, przyczynę raportowanych na świecie zgonów.

Pomimo wysokiego współczynnika chorobowości na POChP w krajach wysoko rozwiniętych, ponad 90% zgonów obserwuje się w krajach średnio- i niskorozwiniętych, a 40% tych zgonów spowodowanych POChP jest związanych z paleniem tytoniu. W 2005 roku POChP była ósmą, co do częstości, przyczyną utraty DALY (suma lat utraconych z powodu przedwczesnego zgonu oraz lat życia z niepełnosprawnością skorygowaną o stopień niepełnosprawności), natomiast w 2013 roku przesunęła się na piąte miejsce [1].

Zachorowanie na POChP może być uzależnione od wielu czynników, wśród których najważniejszym i najlepiej udokumentowanym jest palenie tytoniu. Według danych opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) palenie tytoniu stanowi główny czynnik etiologiczny około 80% przypadków POChP. Za rozwój tej choroby odpowiedzialne są także zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego w miejscu pracy lub zamieszkania, które wskazuje się jako czynnik etiologiczny w ok. 19% wszystkich przypadków choroby i w 33% przypadków choroby wśród osób niepalących. Pozostałe czynniki zwiększające ryzyko choroby to:

- infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie,
- nawracające infekcje oskrzelowo-płucne,
- bierne palenie,
- nadreaktywność oskrzeli/astma,
- wiek i płeć,
- uwarunkowania genetyczne (np. niedobór α -1-antytrypsyny),
- status społeczny i ekonomiczny [1].

Stan zapalny w drogach oddechowych pacjentów z POChP pojawia się wskutek zmodyfikowanej odpowiedzi immunologicznej układu oddechowego na długotrwałe narażenie na substancje drażniące, takie jak dym tytoniowy. Mechanizm powstawania nadmiernej odpowiedzi immunologicznej nie jest do końca poznany, ale sugeruje się, że może być przynajmniej częściowo uwarunkowany genetycznie. W patogenezie POChP najważniejsze znaczenie mają trzy mechanizmy uszkodzające płuca:

- przewlekły proces zapalny dróg oddechowych, miększu płuc i naczyń płucnych,
- proteoliza komórek pęcherzyków płucnych,
- stres oksydacyjny [1].

Działalność powyższych czynników wywołuje uszkodzenia miększu płuc oraz zmiany strukturalne w obrębie drobnych dróg oddechowych. Dodatkowo, może wystąpić okresowy: obrzęk, hipersekrecja śluzu i skurcz mięśni gładkich. Prowadzi to do zwiększenia oporu oskrzelowego i utrudnienia przepływu powietrza przez drogi oddechowe [1].

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AL08, leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych [1].

Mechanizm działania: flutykazonu furoinian/umeklidynium/wilanterol to skojarzenie (ICS/LAMA/LABA). Flutykazonu furoinian jest kortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym, którego dokładny mechanizm działania w leczeniu POChP nie został poznany. Umeklidynium, jako kompetycyjny antagonist, hamuje wiązanie acetylocholiny z receptorami muskarynowymi w mięśniach gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie oskrzeli. Działanie wilanterolu, przynajmniej częściowo opiera się o stymulację cykazy adenylowej, której działanie wywołuje wzrost stężenia cyklicznego AMP w komórkach mięśni gładkich oskrzeli, co powoduje ich rozluźnienie oraz hamuje uwalnianie mediatorów wczesnej fazy alergicznej [1].

Wskazania do stosowania: flutykazonu furoinian/umeklidynium/wilanterol jest wskazany do podtrzymującego leczenia u dorosłych pacjentów z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długodziałającym β 2-agonistą [1].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [1].

Dawkowanie i droga podania: lek podawany wziewnie. Zalecaną i maksymalną dawką jest jedna inhalacja flutykazonu furoinianu/umeklidynium/wilanterolu 92 μ g /55 μ g /22 μ g raz na dobę, każdego dnia o tej samej porze [1].

Zdarzenia niepożądane: nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, grypa, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, kaszel, bóle stawów, ból pleców [1].

Rejestracja: produkty lecznicze Trelegy® Ellipta® i Elebrato® Ellipta® otrzymały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej w dniu 15 listopada 2017 r. Podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline Trading Servces Limited (Trelegy® Ellipta®, Elebrato® Ellipta®) [1].

Status refundacyjny w Polsce: Trelegy® Ellipta® i Elebrato® Ellipta® nie są obecnie refundowane w Polsce [1].

1.4. Komparatory

1.4.1. FP/SAL (Aerivio® Spiromax®, Airexar® Spiromax®, AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Comboterol®, Lifsar® Pulmojet®, Salmeson®, Salmex®, Seretide®, Seretide® Dysk®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AK06, leki działające na receptory adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych [1].

Mechanizm działania: flutykazonu propionian i salmeterol są substancjami o różnych mechanizmach działania. Flutykazonu propionian jest glikokortykosteroidem podawanym wziewnie. Wykazuje silne działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy. Salmeterol jest selektywnym LABA, który działa miejscowo w płucach poprzez wiązanie się z miejscem pozareceptorowym. Lek wywołuje rozszerzenie oskrzeli trwające przynajmniej przez 12 godz. Jednoczesne podanie obu substancji prowadzi do wzmocnienia ich wzajemnego efektu i uzyskania lepszych rezultatów terapii [1].

Wskazania do stosowania: produkty lecznicze Aerivio® Spiromax®, Airexar® Spiromax®, AirFluSal® Forspiro®, Asaris®, Lifsar® Pulmojet®, Seretide® Dysk®, Salmex® oraz Salmeson® są wskazane w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów z POChP z FEV1 < 60% w.n. (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie, pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela [1].

Ponadto wszystkie dostępne produkty handlowe, za wyjątkiem preparatów Aerivio® Spiromax®, Airexar® Spiromax® i Lifsar® Pulmojet®, zawierające flutykazonu propionian i salmeterol wskazane są do systematycznego leczenia astmy u pacjentów, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj.:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA podawanego doraźnie, lub
- u pacjentów, u których objawy astmy można opanować ICS/LABA [1].

Produkty lecznicze Aerivio Spiromax oraz Airexar Spiromax wskazane są u dorosłych do systematycznego leczenia pacjentów z ciężką astmą, u których odpowiednie jest zastosowanie leczenia skojarzonego (ICS/LABA), tj.:

- u pacjentów, u których nie można odpowiednio kontrolować objawów astmy stosując produkt złożony zawierający mniejszą dawkę kortykosteroidu lub
- u pacjentów, u których uzyskano już kontrolę objawów astmy stosując duże dawki ICS/LABA [1].

Dawkowanie i droga podania: leki podawane wziewnie. Zalecana dawka propionianu flutykazonu w leczeniu POChP to jedna inhalacja 50 µg salmeterolu i 500 µg flutykazonu propionianu dwa razy na dobę. W przypadku preparatów Combaterol® i Seretide® nie podano dawkowania w POChP ze względu na brak wskazania rejestracyjnego powyższych produktów leczniczych [1].

Rejestracja i refundacja: status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych preparatów zawierających FP/SAL przedstawiono poniżej (Tabela 2) [1].

Tabela 2.
Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów zawierających flutykazonu propionian/salmeterol

Produkt leczniczy	Data dopuszczenia do obrotu	Data przedłużenia pozwolenia	Podmiot odpowiedzialny	Refundacja w POChP
Aerivio® Spiromax®	18 VIII 2016 r.	-	Teva B. V.	NIE

Produkt leczniczy	Data dopuszczenia do obrotu	Data przedłużenia pozwolenia	Podmiot odpowiedzialny	Refundacja w POChP
Airexar® Spiromax®	bd	-	Teva B. V.	NIE
AirFluSal® Forspiro®	29 IV 2016	-	Sandoz GmbH	TAK
Asaris®	20 XII 2012 r.	-	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA	TAK
Combotoerol®	8 XII 2016 r.	-	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o. o.	TAK
Lifsar® Pulmojet®	17 XII 2015 r.	-	Zentiva k.s.	NIE
Salmex®	20 XII 2012 r.	-	Celon Pharma S.A.	TAK
Salmeson®	bd	-	ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.	NIE
Seretide®	6 XII 2001 r.	25 X 2011 r.	GlaxoSmithKline Export Ltd	TAK
Seretide® Dysk®	6 X 2002 r.	9 IX 2010 r.	GlaxoSmithKline Export Ltd	TAK

1.4.2. BUD/FORM (BiResp® Spiromax®, Bufomix® Easyhaler®, DuoResp® Spiromax®, Symbicort®, Symbicort® Turbuhaler®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AK07, adrenomimetyki i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych [1].

Mechanizm działania: budesonid i formoterol różnią się mechanizmem działania. Budesonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje miejscowe działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych. Prowadzi to do zmniejszenia skurczu oskrzeli zarówno w trakcie wczesnej, jak i późnej reakcji alergicznej, co redukuje nasilenie objawów i liczbę zaostrzeń choroby. Formoterol, jako selektywny agonista receptorów β_2 -adrenergicznych, powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela zależy od dawki, rozpoczyna się już po 1–3 minutach i utrzymuje się do 12 godzin po inhalacji pojedynczej dawki [1].

Wskazania do stosowania: Produkty lecznicze Symbicort®, DuoResp® Spiromax®, BiResp® Spiromax® są wskazane do stosowania u pacjentów wieku 18 lat i starszych w objawowym leczeniu POChP z FEV1 < 70% w.n. (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) i z zaostrzeniami choroby w wywiadzie pomimo systematycznej terapii lekami rozszerzającymi oskrzela [1].

Ponadto wszystkie produkty lecznicze zawierające budesonid/formoterol, za wyjątkiem preparatu Symbicort®, są wskazane do systematycznego leczenia astmy u pacjentów, u których zalecane jest stosowanie ICS/LABA, tj.:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA podawanego doraźnie lub
- u pacjentów, u których opanowano objawy astmy za pomocą ICS i LABA, stosowanymi osobno [1].

Dawkowanie i droga podania: leki podawane wziewnie. Zalecana dawka preparatów BiResp® Spiromax® oraz Symbicort® w leczeniu POChP to dwie inhalacje na dobę. Zalecana dawka preparatu Duresp® Spiromax® w leczeniu POChP to 1–2 inhalacji na dobę, przy czym, u niektórych pacjentów może być konieczne zastosowanie maksymalnie do 4 inhalacji na dobę. Dla preparatów Symbicort® Turbohaler® oraz Bufomix® Easyhaler® nie określono dawkowania w POChP ze względu na brak wskazania [1].

Rejestracja i refundacja: status rejestracyjny i refundacyjny zawierających BUD/FORM przedstawiono poniżej (Tabela 3) [1].

Tabela 3.
Rejestracja i refundacja preparatów zawierających budesonid/formoterol

Produkt leczniczy	Data dopuszczenia do obrotu	Data przedłużenia pozwolenia	Podmiot odpowiedzialny	Refundacja w POChP
BiResp® Spiromax®	28 IV 2014 r.	-	Teva Pharma B.V.	NIE
Bufomix® Easyhaler®	9 IV 2014 r.	-	Orion Corporation	TAK
DuoResp® Spiromax®	28 IV 2014 r.	-	Teva Pharma B.V.	TAK
Symbicort®	10 VI 2016 r.	-	AstraZeneca AB	NIE
Symbicort® Turbohaler®	10 VI 2011 r.	09 X 2014 r.	AstraZeneca AB	TAK

1.4.3. BDP/FORM (Fostex®, Formodual®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AK08, leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych: leki adrenergiczne, stosowane wziewnie [1].

Mechanizm działania: dipropionian beklometazonu oraz formoterol wykazują odmienny mechanizm działania. Beklometazonu dipropionian, jako glikokortykosteroid, wykazuje działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, natomiast formoterol jako selektywny agonista receptorów β_2 -adrenergicznych, powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych [1].

Wskazania do stosowania: dipropionian beklometazonu/formoterol (84,6/5 μ g) jest wskazany w leczeniu objawowym pacjentów z ciężką postacią POChP (wartość FEV1 < 50% w.n.) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

Ponadto dipropionian beklometazonu/formoterol (84,6/5 μ g oraz 177,7/5,1 μ g) wskazany jest w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu oraz długo działającego β_2 -agonisty):

- u pacjentów z niewystracającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego, wziewnego β_2 -agonisty) lub

- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających β 2-agonistów [1].

Dawkowanie i droga podania: lek podawany jest wziewnie. Zalecana dawka u dorosłych w wieku ≥ 18 lat wynosi dwie inhalacje dwa razy na dobę (dotyczy dawki 84,6/5 μ g, w przypadku preparatu Fostex® 177,7/5,1 μ g nie określono dawkowania ze względu na brak wskazania w POChP) [1].

Rejestracja: produkty lecznicze Fostex® (84,6/5 μ g) i Formodual® zostały dopuszczone do obrotu na terenie Polski w dniu 21 czerwca 2007 r. Ostatniego przedłużenia pozwoleń dokonano 19 października 2011 r. Preparat Fostex® (177,7/5,1 μ g) został dopuszczony do obrotu 2 listopada 2015 r. Podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A (Fostex®, Formodual®) [1].

Refundacja: w leczeniu POChP aktualnie finansowany ze środków publicznych jest wyłącznie produkt leczniczy Fostex® (84,6/5 μ g oraz 177,7/10 μ g) [1].

1.4.4. UMEC/VI (Anoro® Ellipta®, Laventair® Ellipta®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AL03, leki adrenergiczne w połączeniu z lekami antycholinergicznymi stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych [1].

Mechanizm działania: umeklidynium i wilanterol posiadają odrębne mechanizmy działania. Umeklidynium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego, natomiast wilanterol to długo działający agonista receptora beta2-adrenergicznego. Umeklidynium, jako kompetycyjny antagonist, hamuje wiązanie acetylocholino z receptorami muskarynowymi w mięśniach gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie oskrzeli. Działanie wilanterolu przynajmniej częściowo opiera się na stymulacji cykazy adenylowej, której działanie wywołuje wzrost stężenia cyklicznego AMP w komórkach mięśni gładkich oskrzeli, co powoduje ich rozluźnienie oraz hamuje uwalnianie mediatorów wczesnej fazy alergicznej [1].

Wskazania do stosowania: produkt wskazany jest do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [1].

Dawkowanie i droga podania: lek podawany wziewnie. Zalecana dawka wynosi 55/22 μ g/dobę [1].

Rejestracja: Produkt leczniczy bromek umeklidynium/wilanterol został dopuszczony do obrotu na terenie EU w dniu 08 maja 2014 r. pod nazwą handlową Anoro® Ellipta® oraz Laventair® Ellipta®. Podmiot odpowiedzialny: Glaxo Group Limited (Anoro® Ellipta®, Laventair® Ellipta®) [1].

Status refundacyjny: spośród dostępnych na polskim rynku preparatów zawierających umeklidynium/wilanterol, wyłącznie produkt leczniczy Anoro® Ellipta® jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu POChP [1].

1.4.5. TIO (Braltus®, Favynd®, Spiriva®, Spiriva® Respimat®, Srivasso®)

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

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

Wskazania do stosowania: tiotropium (wszystkie preparaty) jest wskazane jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym, w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP.

Ponadto produkt leczniczy Spiriva® Respimat® jest wskazany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi kortykosteroidami (≥ 800 μg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi $\beta 2$ -agonistami i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku [1].

Dawkowanie i droga podania: leki podawane wziewnie. W przypadku produktu leczniczego Braltus®, Srivasso, Spiriva®, Favynd® zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki raz na dobę (18 μg /dobę). W przypadku produktu Spiriva® Respimat® zalecane jest stosowanie 2 inhalacji raz na dobę o tej samej porze dnia odpowiadające 5 μg /dobę [1].

Rejestracja: status rejestracyjny przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4) [1].

Tabela 4.
Rejestracja i refundacja preparatów zawierających tiotropium

Produkt leczniczy	Data dopuszczenia do obrotu	Data przedłużenia pozwolenia	Podmiot odpowiedzialny	Refundacja w POChP
Braltus®	3 XI 2016 r.	-	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o.	TAK
Favynd®	24 XII 2015 r.	-		NIE
Spiriva®	30 III 2003 r.	27 III 2013 r.	Boehringer Ingelheim International GmbH	TAK
Spiriva® Respimat®	20 X 2009 r.	-		TAK
Srivasso®	16 XII 2015 r.	-		TAK

1.4.6. BGLY (Enurev® Breezhaler®, Seebri® Breezhaler®, Tovanor® Breezhaler®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03BB06, leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki przeciwcholinergiczne [1].

Mechanizm działania: bromek glikopironium jest antagonistą receptorów muskarynowych, którego połączenie z receptorem powoduje blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny na mięśnie gładkie dróg oddechowych, co powoduje ich rozszerzenie [1].

Wskazania do stosowania: bromek glikopironium jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z POChP [1].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [1].

Dawkowanie i droga podania: lek do podania wziewnego. Zalecana dawka to inhalacja jednej kapsułki raz na dobę [1].

Zdarzenia niepożądane: nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zapalenie części nosowej gardła, bezsenność, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu moczowego [1].

Rejestracja: Produkt lecznicze Enurev® Breezhaler®, Seebri® Breezhaler®, Tovanor® Breezhaler® zostały dopuszczone do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 28 września 2012 r. Ostatniego przedłużenia produktu leczniczego Tovanor® Breezhaler® dokonano 26 lipca 2017 r. Podmiot odpowiedzialny preparatów: Novartis Pharma GmbH (Enurev® Breezhaler®, Seebri® Breezhaler®, Tovanor® Breezhaler®) [1].

Refundacja: spośród produktów zawierających bromek glikopironium dostępnych na polskim rynku jedynie preparat Seebri® Breezhaler® jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu POChP [1].

1.4.7. BDP/FORM/BGLY (Trimbow®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC R03AL09, leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi [1].

Mechanizm działania: produkt leczniczy Trimbow® składa się z beklometazonu dipropionianu, formoterolu i glikopironium w postaci roztworu aerozolu o cząsteczkach drobniejszych (*extrafine*) niż podawanych w postaci innych aerozoli. Podawany wziewnie beklometazonu dipropionian działa przeciwzapalnie w obrębie płuc poprzez wiązanie się do receptorów glikokortykosterydowych w cytoplazmie, co prowadzi do zwiększonej transkrypcji genów kodujących białka przeciwzapalne. Formoterol, jako selektywny agonista receptorów β_2 -adrenergicznych, powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Glikopironium, jako długodziałający antagonist receptorów muskarynowego blokuje zwężające oskrzela działanie acetylocholiny w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych, prowadząc do ich rozszerzenia [1].

Wskazania do stosowania: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką POChP, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długodziałającego agonisty receptorów β_2 [1].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą [1].

Dawkowanie i droga podania: leki podawane wziewnie. Zalecana i maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę [1].

Zdarzenia niepożądane: nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Zdarzenia występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: kandydoza jamy ustnej, ból głowy, dysfonia. Ponadto zgłaszane często zdarzenia niepożądane obejmujące co najmniej ze składników preparatu, ale nieobserwowane podczas badań klinicznych nad produktem Trimbow® obejmowały zapalenie płuc, zapalenie gardła, zakażenie dróg moczowych oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła [1].

Rejestracja: produkt leczniczy Trimbow® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Chiesi Farmaceutici S.p.A [1]

Refundacja: produkt leczniczy Trimbow® nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych [1].

1.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez FF/UMEC/VI (produkt leczniczy Trelegy® Ellipta®). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej terapia trójlekowa złożona z LAMA, LABA i ICS stanowi jedną z preferowanych z opcji terapeutycznych u pacjentów z najcięższą postacią POChP tj. z nasilonymi objawami i wysokim ryzykiem zaostrzeń (kategoria D). U tych pacjentów po niepowodzeniu terapii LABA + ICS dostępne są ścieżki leczenia:

- zastosowanie terapii trójlekowej ICS + LAMA + LABA,
- zastosowanie terapii dwulekowej LAMA + LABA, a w przypadku braku kontroli objawów choroby dodanie ICS [1].

W związku z powyższym komparatorem dla terapii skojarzonej FF/UMEC/VI w pierwszej kolejności powinny być **wszystkie terapie złożone z ICS, LAMA, LABA, obejmujące preparaty aktualnie finansowane ze środków publicznych, stosowane z nie więcej niż dwóch inhalatorów**. Wynika to

z wytycznych praktyki klinicznej, według których jednym z celów leczenia POChP jest poprawa *compliance*, realizowana między innymi przez ograniczenie liczby stosowanych inhalatorów. Teoretycznie terapię trójlekową można stosować za pomocą trzech oddzielnych podajników, ale ze względu na wygodę pacjenta oraz kwestie związane ze stosowaniem się do zaleceń, podejście takie wydaje się mniej prawdopodobne [1].

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż dostępne są dowody naukowe dla następujących aktualnie refundowanych w Polsce opcji trójskładnikowych: FP/SAL + TIO, FP/SAL + BGLY, BUD/FORM +TIO, BDP/FORM +TIO. W przypadku pozytywnie zakończonego procesu refundacyjnego FF/UMEC/VI będzie w pierwszej kolejności zastępował powyższe opcje terapeutyczne, które należy uznać za komparatory główne [1].

Obecnie w Polsce nie są finansowane żadne preparaty trójskładnikowe zawarte w 1 inhalatorze, tym niemniej obok ocenianego w ramach niniejszej analizy produktu leczniczego Trelegy® Ellipta® dopuszczenie do obrotu na terenie EU od lipca 2017 r. posiada także produkt leczniczy Trimbrow®. Wyniki analizy klinicznej, wykazały, że dostępne są dowody naukowe dla **BDP/FORM/BGLY**. Mając na uwadze fakt, iż oba preparaty to innowacyjne połączenia substancji czynnych z grupy ICS/LABA/LAMA w 1 inhalatorze – uznano, że FF/UMEC/VI w ramach analiz HTA powinien zostać porównany z **BDP/FORM/BGLY** [1].

W przypadku pozytywnego zakończenia procesu refundacyjnego dla produktu leczniczego Trelegy® Ellipta® mając na uwadze unikatowe i innowacyjne połączenie substancji leczniczych podawanych z 1 inhalatora powinien on zostać finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z zapisami Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych, specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, do stworzenia oddzielnej grupy limitowej, konieczne jest wykazanie efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego względem aktualnie obowiązujących grup limitowych dla preparatów o podobnym działaniu terapeutycznym lub zbliżonym mechanizmie działania. W związku z powyższym konieczne jest przeprowadzenie porównania, mającego na celu wykazanie, iż skuteczność FF/UMEC/VI jest większa niż aktualnie refundowanych złożonych preparatów ICS/LABA oraz LAMA/LABA. Z przeprowadzonej analizy klinicznej wynika, iż możliwe jest bezpośrednie porównanie FF/UMEC/VI, zarówno z refundowanym preparatem z grupy ICS/LABA – **BUD/FORM**, jak i z grupy LAMA/ LABA – **UMEC/VI**, **stąd obydwa preparaty zostaną uwzględnione w analizach HTA, jako dodatkowe komparatory** [1].

1.6. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do analizy efektywności klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji [2]. W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie Trelegy® w porównaniu z komparatorami powoduje istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do czynności płuc, wyrażoną zwiększeniem wartości należnej FEV1 w

okresie leczenia (wyniki analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 3.3). Ze względu na wykazane istotne statystycznie różnice w efektywności powyższych interwencji, analizę ekonomiczną dla porównania schematów przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Postępowanie takie pozwala na skumulowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych technologii w jeden wskaźnik – lata życia skorygowane jakością – którego oszacowanie pozwala na wnioskowanie o opłacalności porównywanych interwencji.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone na podstawie modelu, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji, którego wzór przedstawiono poniżej:

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

koszt_L całkowity koszt ponoszony na terapię w ramieniu *tec nologi wnioskowanej*,

koszt_K całkowity koszt ponoszony na terapię w ramieniu komparatora,

$QALY_L$ liczba zyskanyc lat skorygowanych o jakość w przypadku *tec nologi wnioskowanej*,

$QALY_K$ liczba zyskanyc lat skorygowanych o jakość w przypadku komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR

przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

2.2. Struktura modelu

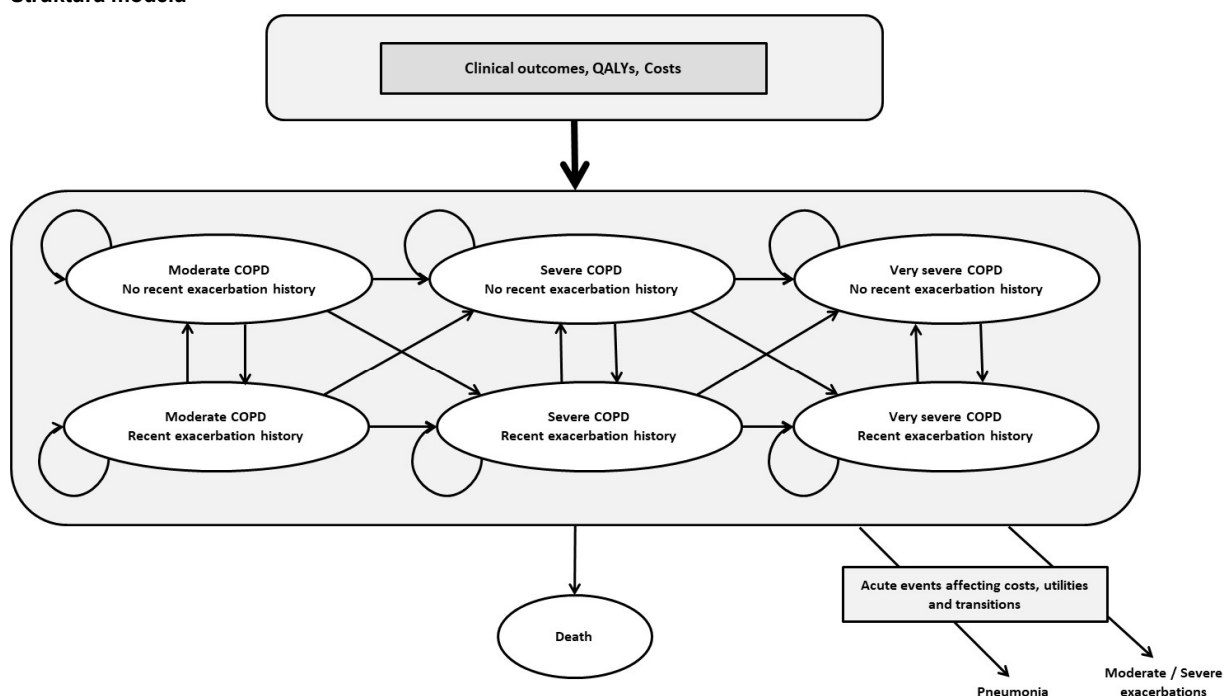
W celu przeprowadzenia analizy dokonano adaptacji modelu *Closed Triple Cost-effectiveness model - FINAL - STC - ITT* [4] nazwanego dalej modelem oryginalnym. Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. A.2.2). Wykorzystano polskie tablice trwania życia oraz liczby zgonów raportowane przez GUS. Do modelu dodano kolejne komparatory oraz dostosowano obliczenia do uzyskanych wyników analizy klinicznej. Zmodyfikowano obliczenia dotyczące prawdopodobieństwa przechodzenia między stanami (w oszacowaniu wartości należnej odpowiadającej populacji uwzględniono podział na płeć, w oryginalnym modelu założono, że populację stanowią wyłącznie mężczyźni). Stopy dyskontowane oraz sposób dyskontowania zostały zmienione odpowiednio do warunków polskich i praktyki firmy HTA Consulting. Model został uzupełniony o dodatkowe opcje konieczne do przeprowadzenia analizy wrażliwości. Prezentacja wyników została dostosowana i rozszerzona do warunków polskich i praktyki firmy HTA Consulting.

Struktura modelu składa się z dwóch części:

- wstępny model na podstawie wyników badań klinicznych,
- dyskretny model Markowa rozpoczynający się pod koniec okresu leczenia z badania, modelujący stan zdrowia pacjentów w dalszym okresie leczenia (Rysunek 1).

Model Markowa wykorzystuje roczne cykle, w ramach których modelowane są przejścia, a także naliczane są koszty i wyniki zdrowotne. Jest to dobre dopasowanie zarówno do tempa, w którym występują istotne efekty kliniczne w POChP, jak i dla równań regresji stosowanych do obliczenia prawdopodobieństwa przejścia do bardziej ciężkiego stanu POChP i doświadczania zaostrzenia.

Rysunek 1.
Struktura modelu



Początkowa analiza w modelu bezpośrednio odzwierciedla wyniki uzyskane z analizy klinicznej. W tej części pacjenci mogą doświadczyć zapalenia płuc i/lub zaostrzeń lub mogą umrzeć. Doświadczenie pacjentów w początkowym okresie modelowania wpływa na to czy i w jakim momencie są włączani do modelu Markowa oraz wpływa na uzyskane koszty i wyniki zdrowotne.

Model Markowa zawiera sześć stanów. Opierają się one o trzy kategorie ciężkości POChP (zdefiniowane za pomocą odsetka wartości należnej FEV1 – umiarkowane POChP, ciężkie POChP, bardzo ciężkie POChP) oraz dwie kategorie niedawnego doświadczenia zaostrzenia (nieobecność/obecność). Pacjenci przypisywani są do stanów zdrowia zgodnie z wartością należną FEV1 i historią zaostrzeń po zakończeniu początkowej analizy (52 tygodnie).

W modelu rozważane są jedynie umiarkowane i ciężkie zaostrzenia, przy założeniu, że łagodne zaostrzenia mają znikomy wpływ na wyniki kliniczne i ekonomiczne. Przyjęto również, że pacjenci mogą przechodzić tylko w coraz ostrzejsze stany, bez możliwości powrotu z ciężkiej do umiarkowanej POChP lub bardzo ciężkiej do ciężkiej lub umiarkowanej POChP.

Dodatkowo pacjenci mogą przerwać stosowane leczenie – wówczas przypisywany jest im koszt będący średnią arytmetyczną kosztu za DDD komparatorów rozważanych w niniejszej analizie (z uwzględnieniem *compliance*). Ponadto pacjenci stosujący przedmiotowy produkt leczniczy przerywają terapię w przypadku przejścia do stanu bardzo ciężkiego POChP, co wynika z ograniczenia wskazania rejestracyjnego.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz DMT1) rozważono opcje, w której również w przypadku schematu BDP/FORM/BGLY pacjenci przerywają terapię w przypadku przejścia do stanu bardzo

ciężkiego POChP. Trimbrow wskazany jest u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką POChP, jednak, ze względu, że nie jest on refundowany obecnie w Polsce, opcję przerywania leczenia w przypadku bardzo ciężkiego stanu POChP rozważono wyłącznie w analizie wrażliwości.

2.3. Zaostrzenia

Roczny współczynnik zaostrzeń wyznaczono przyjmując rozkład Poissona, zgodnie z oryginalnym modelem. Zastosowanie rozkładu Poissona pozwala na oszacowanie względnego ryzyka dla zaostrzeń związanych z leczeniem, a także na obliczenie przewidywalnej liczby zaostrzeń na rok (1 cykl leczenia).

Dane niezbędne do oszacowania pożądaných wielkości zaczerpnięto z oryginalnego modelu. Do wyznaczenia oczekiwanej liczby zdarzeń (λ) wykorzystano współczynniki regresji wyznaczone na podstawie wyników badania TORCH [5]. Badanie to zaprojektowano jako międzynarodowe, wielośrodkowe, 3-letnie badanie randomizowane, mające na celu ocenę redukcji ryzyka zgonu u chorych na POChP otrzymujących SAL lub FP (w monoterapii lub terapii skojarzonej) w porównaniu do placebo. Na podstawie uzyskanych wartości wyznaczono oczekiwane liczby zaostrzeń w okresie równym długości cyklu modelu (1 rok), które przeliczono następnie na prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia. Kryteria włączenia/wykluczenia zmiennych w regresji obejmowały: istotność statystyczną, wielkość estymowanego współczynnika oraz wpływ wykluczenia poszczególnych zmiennych na współczynniki regresji związane z historią zaostrzeń oraz efektami poszczególnych terapii.

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

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

Wobec powyższego:

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

2.4. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia ICS z LABA.

2.5. Porównywane interwencje

W niniejszej analizie FF/UMEC/VI porównano z następującymi komparatorami (podano dawki dobowe):

- ICS/LABA + LAMA:
 - FP/SAL + TIO (920/94 µg lub 930/90 µg) + (5 µg lub 10 µg)
 - FP/SAL + BGLY (920/94 µg lub 930/90 µg) + (44 µg)
 - BDP/FORM + TIO (338,4/20 µg lub 355,4/20,4) + (5 µg lub 10 µg)
 - BUD/FORM + TIO (640/18 µg) + (5 µg lub 10 µg)
- ICS/LAMA/LABA:
 - BDP/FORM/BGLY (348/20/44 µg)
- LAMA/LABA:
 - UMEC/VI (55/22 µg)
- ICS/LABA:
 - BUD/FORM (640/18 µg).

2.6. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.7. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym równoważnym okresowi 35 lat, ponieważ odpowiada to kohortowemu wiekowi 100 lat (początkowy średni wiek kohorty wynosi 65 lat), w którym żyje <1% populacji. Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, w analizie wrażliwości przetestowano horyzont równy czasowi trwania wstępnego modelu – 52 tygodnie (wariant TH1) oraz horyzont czasowy wynoszący 5 lat (wariant TH2).

2.8. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono skuteczność interwencji w zakresie zmiany wartości należnej FEV1 (rozd. 3.3), częstości zaostrzeń (rozd. 3.7), częstości zapalenia płuc (rozd. 3.6) oraz śmiertelność (rozd. 3.4).

2.9. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie:

- koszty leków,
- koszt leczenia po przerwaniu terapii,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty leczenia zaostrzeń,
- koszty leczenia zapalenia płuc.

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant dotyczący stóp dyskontowych 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych rekomendowany w wytycznych HTA [6] (scenariusz D1).

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 rok, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych,

wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 zł [7].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 300 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie wiązało się z niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach PSA parametrom modelu przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na oszacowanie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W ramach PSA wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY oraz ICUR. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów ryzyka względnego, ilorazu szans, hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii), prawdopodobieństw przejść oraz wartości użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla

zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;

- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie wiązało się z największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- kosztów leków,
- kosztów stanów zdrowia,
- kosztów zaostrzeń,
- użyteczności stanów zdrowia,
- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- *compliance*,
- uwzględnienia śmiertelności we wstępnym modelu,
- wykorzystania danych dla schematu BUD/FORM z badania FULFIL,
- zaostrzeń,
- uwzględnienia przerywania leczenia we wstępnym modelu,
- uwzględniania przerywania leczenia w modelu Markowa,
- uwzględnienia przerywania terapii w przypadku przejścia do stanu bardzo ciężkiego POChP pacjentów leczonych BDP/FORM/BGLY (analiza wrażliwości dotyczy wyłącznie porównania z BDP/FORM/BGLY),
- skuteczności komparatorów.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

W niniejszym rozdziale przedstawiono przyjęte w analizie założenia odnośnie do charakterystyki populacji docelowej, tj.:

- wiek pacjentów,
- wzrost pacjentów,
- podział ze względu na płeć,
- historię zaostżeń na początku modelowania,
- wyjściowy stan zdrowia mierzony za pomocą wyników SGRQ.

Wiek pacjentów oszacowano jako średnią wartość z dwóch badań ważoną liczebnością próby: FULFIL [8] porównującego skuteczność FF/UMEC/VI vs BUD/FORM oraz badania IMPACT [9] porównującego FF/UMEC/VI vs UMEC/VI. Wartości zaczerpnięte z badań oraz oszacowany wiek przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Wiek początkowy kohorty

Badanie	Liczba pacjentów	Średni wiek [lat]
FULFIL [8]	1 810	63,9
IMPACT [9]	10 355	65,3
Średnia ważona		65,09

Wzrost pacjentów zaczerpnięto z danych GUS [10], wykorzystano średni wzrost w populacji Polski w wieku ≥ 18 lat. Uzyskaną wartość przedstawiono w tabeli (Tabela 6).

Tabela 6.
Wzrost pacjentów uwzględniony w analizie

Średni wzrost	Źródło
1,69 m	GUS [10]

Wartości dotyczące wieku i wzrostu pacjentów wykorzystano do oszacowania wartości należnej FEV1 przy wykorzystaniu równań predykcyjnych (patrz rozdz. 3.2).

Podział ze względu na płeć, historię zaostżeń na początku badania oraz stan zdrowia mierzony za pomocą SGRQ zaczerpnięto z badania TORCH [5] i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Wartości te wykorzystano do dopasowania równań ryzyka, na podstawie których oszacowano roczny spadek FEV1 oraz częstość zaostrzeń.

Tabela 7.
Pozostałe charakterystyki początkowe kohorty

Parametr	Wartość (%)
Płeć - mężczyźni	75,8%
Początkowa historia zaostrzeń – 1	24,8%
Początkowa historia zaostrzeń – 2+	32,3%
SGRQ 38 - 50	25,7%
SGRQ 50 - 62	22,9%
SGRQ ≥60	22,6%

3.2. Wartość należna FEV1

W celu oszacowania wartości należnej FEV1 odpowiadającej populacji w modelu wykorzystano zależności pochodzące z *Alpha-1 Awareness UK* [11] pozwalające oszacować tę wartość w zależności od wieku i wzrostu. Wymienione zależności – odpowiednio dla mężczyzn i kobiet – zaprezentowano poniżej:

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

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

Wartości parametrów dotyczących wieku, wzrostu i płci pacjentów, które zostały przedstawione w rozdziale 3.1, wykorzystano do obliczenia wartości należnej FEV1 dla początkowego wieku kohorty, po 24 tygodniach oraz po 52 tygodniach (wartości wykorzystane do oszacowania rozkładu pacjentów na stadia POChP w analizowanych okresach).

Tabela 8.
Początkowa wartość należna FEV1 kohorty w modelu

Parametr	Wartość
Wartość należna FEV1 dla początkowego wieku kohorty	2,79 l
Wartość należna FEV1 po 24 tygodniach	2,78 l
Wartość należna FEV1 po 52 tygodniach	2,76 l

3.3. Efektywność interwencji

W populacji badania FULFIL [8] stwierdzono istotną statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI nad BUD/FORM w odniesieniu do zmiany t-FEV1 w 24 tyg. okresie leczenia. Wyniki porównania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9).

Tabela 9.
Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM w badaniu FULFIL [8]

Punkt końcowy	OL [tyg.]	FF/UMEC/VI		BUD/FORM		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
Zmiana t-FEV1 [l]	24	911	0,142 [0,126; 0,158]	899	-0,029 [-0,046; -0,013]	0,171 [0,148; 0,194]	<0,001

* – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*); † – wartość raportowana przez autorów badania

W badaniu IMPACT [9] wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI nad UMEC/VI w odniesieniu do czynności płuc, wyrażoną zwiększeniem t-FEV1 w 52 tyg. okresie leczenia. Wyniki porównania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10).

Tabela 10.
Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI w badaniu IMPACT [9]

Punkt końcowy	OL [tyg.]	FF/UMEC/VI		UMEC/VI		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	p [†]
		N	Średnia* [95% CI]	N	Średnia* [95% CI]	MD [95% CI]	
Zmiana t-FEV1 [l]	52	3366	0,094 [0,086; 0,102]	1490	0,040 [0,028; 0,052]	0,05 [0,04; 0,07]	<0,001

* – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*); † – wartość raportowana przez autorów badania

W przypadku pozostałych komparatorów (FP/SAL + TIO, BUD/FORM + TIO, BDP/FORM/BGLY, FP/SAL + BGLY oraz BDP/FORM + TIO) ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ich skuteczność z ocenianą interwencją przeprowadzono w ramach analizy klinicznej [2] mieszane porównanie pośrednie (*mixed treatment comparison*, MTC). W przypadku każdego komparatora wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI w odniesieniu do zmiany t-FEV1 w okresie leczenia. Uzyskane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Średnia różnica w zmianie t-FEV1 poszczególnych komparatorów w porównaniu z FF/UMEC/VI

Komparator	Średnia różnica [l]	95% CI	OL [tyg.] dla komparatora
BDP/FORM/BGLY	0,08	[0,05; 0,11]	52
FP/SAL+TIO	0,08	[0,05; 0,11]	12
FP/SAL+BGLY	0,07	[0,03; 0,1]	12
BDP/FORM+TIO	0,08	[0,04; 0,12]	52
BUD/FORM+TIO	0,08	[0,05; 0,12]	12

W modelu przyjęto uproszczone założenie, że średnia zmiana t-FEV1 w okresie 12 tygodni jest równoważna zmianie w okresie 24 tygodni leczenia.

3.4. Śmiertelność

3.4.1. Wstępny model

Wyniki analizy klinicznej [2] nie wykazały statystycznie istotnych różnic między śmiertelnością wśród pacjentów leczonych FF/UMEC/VI a BUD/FORM. Wyniki w zakresie śmiertelności z badania FULFIL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Zgony w 52-tygodniowym okresie leczenia na podstawie badania FULFIL [8]

Punkt końcowy	OL [tyg.]	FF/UMEC/VI	BUD/FORM	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
ogółem	52	6/911 (1)	6/899 (1)	0,99 [0,32; 3,07]	-0,0001 [-0,008; 0,007]	bd
Zgony związane z leczeniem	52	0/911 (0)	0/899 (0)	nd	nd	bd

W przypadku porównania terapii FF/UMEC/VI vs UMEC/VI wyniki analizy klinicznej [2] wskazują na istotnie statystycznie rzadsze występowanie zgonów wśród pacjentów leczonych Trelegy®. Wyniki w zakresie śmiertelności z badania IMPACT przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Zgony w 52-tygodniowym okresie leczenia na podstawie badania IMPACT [9]

Punkt końcowy	OL [tyg.]	FF/UMEC/VI (92/55/22)	UMEC/VI (55/22)	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		p
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
ogółem	52	50/4151 (1)	39/2070 (2)	0,63 [0,42; 0,97]	NNT = 148 [74; 15767]	bd
Zgony związane z leczeniem	52	3/4151 (<1)	1/2070 (<1)	1,50 [0,16; 14,39]	0,0002 [-0,001; 0,001]	bd

Wyniki porównania pośredniego nie wykazały różnic w śmiertelności między pacjentami leczonymi FF/UMEC/VI a pacjentami leczonymi FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO, BDP/FORM/BGLY, FP/SAL+BGLY oraz BDP/FORM+TIO. Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14).

Tabela 14.
Wyniki porównania pośredniego – zgony [2]

Komparator	Model Fixed		Model Random	
	OR	95% CI	OR	95% CI
BDP/FORM/BGLY	0,92	[0,32; 2,65]	0,99	[0,26; 3,96]
FP/SAL+TIO	0,43	[0,09; 1,96]	0,47	[0,08; 2,93]
FP/SAL+BGLY	7,02	[0,16; 38082,18]	6,11	[0,14; 10011,29]
BDP/FORM+TIO	1,15	[0,33; 4,14]	1,23	[0,25; 6,38]
BUD/FORM+TIO	1,4	[0,23; 10,76]	1,5	[0,19; 15,41]

Ze względu na brak różnic wykazanych w analizie klinicznej przyjęto założenie, że śmiertelność wśród pacjentów leczonych BUD/FORM, FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO, BDP/FORM/BGLY, FP/SAL+BGLY oraz BDP/FORM+TIO jest taka sama jak wśród pacjentów leczonych FF/UMEC/VI. Prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów leczonych Trelegy® oszacowano na podstawie danych z badania FULFIL oraz IMPACT. Wykorzystane dane oraz otrzymane prawdopodobieństwo przedstawiono w tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Śmiertelność wśród pacjentów leczonych FF/UMEC/VI

Badanie	Liczba pacjentów	Liczba zgonów	Prawdopodobieństwo zgonu
FULFIL [8]	911	6	0,7%
IMPACT [9]	4151	50	1,2%
Średnia ważona	5062	56	1,1%

Śmiertelność wśród pacjentów leczonych UMEC/VI oszacowano przy wykorzystaniu współczynnika OR raportowanego w analizie klinicznej dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI (Tabela 13).

W poniższej tabeli podsumowano śmiertelność pacjentów w trakcie trwania leczenia uwzględnioną w analizie (Tabela 16).

Tabela 16.
Śmiertelność w trakcie trwania leczenia

Interwencja	Prawdopodobieństwo zgonu
FF/UMEC/VI	1,1%
FP/SAL+TIO	1,1%
BUD/FORM+TIO	1,1%
BDP/FORM+GLY	1,1%
FP/SAL+BGLY	1,1%
BUD/FORM	1,1%
BDP/FORM+TIO	1,1%

Interwencja	Prawdopodobieństwo zgonu
UMEC/VI	1,7%

W analizie założono, że zgony następują w okresie 25-52 tygodni (w okresie 0-24 tygodni nikt nie umiera).

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym nie uwzględniono śmiertelności we wstępnym modelu (wariant M1).

3.4.2. Model Markowa

Do oszacowania śmiertelności uwzględnionej w modelu Markowa wykorzystano dane z publikacji Afonso 2011 [12], tablice trwania życia [13] oraz liczbę zgonów z powodu POChP raportowaną przez GUS w 2016 roku [14] (najbardziej aktualne dane).

W publikacji Afonso 2011 raportowano ogólny wskaźnik umieralności u pacjentów z umiarkowanym, ciężkim lub bardzo ciężkim POChP oraz dla osób nie chorujących na POChP. Na podstawie dostępnych danych oszacowano względne ryzyko zgonu dla każdego stopnia ciężkości POChP. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki z publikacji Afonso 2011 (Tabela 17).

Tabela 17.
Dane z publikacji Afonso 2011 [12]

Stopień zaawansowania POChP	Wskaźnik śmiertelności	Przedział ufności (95% CI)	Ryzyko względne ^a
Brak POChP	0,03	0,02-0,03	Grupa referencyjna
Umiarkowane POChP	0,06	0,05-0,06	1,89
Ciężkie POChP	0,11	0,10-0,12	3,63
Bardzo ciężkie POChP	0,25	0,19-0,32	8,33

a) obliczono na podstawie danych z badania

Ponieważ tablice trwania życia opisują populację ogólną, która obejmuje również pacjentów z POChP, zastosowanie względnego ryzyka bezpośrednio do śmiertelności z tablic spowoduje podwójne naliczenie śmiertelności związanej z POChP. Aby ominąć ten błąd, od śmiertelności raportowanej w tablicach odjęto odsetek zgonów z powodu POChP wśród wszystkich zgonów. W ten sposób otrzymano prawdopodobieństwo zgonu z powodu innego niż POChP, do którego zastosowano względnie ryzyko.

Odsetek zgonów z powodu POChP wśród wszystkich zgonów oszacowano na podstawie danych GUS dotyczących przyczyn zgonów [14] i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Dane GUS dotyczące śmiertelności, w tym z powodu POChP, w 2016 roku

Przedział wiekowy	Zgony w 2016 roku		Zgony z powodu POChP w 2016 roku		Odsetek zgonów z powodu POChP wśród wszystkich zgonów	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
0	868	654	0	0	0,00000%	0,00000%
1 - 4	140	99	0	0	0,00000%	0,00000%
5 - 9	110	82	0	0	0,00000%	0,00000%
10 - 14	123	78	0	0	0,00000%	0,00000%
15 - 19	489	188	0	0	0,00000%	0,00000%
20 - 24	1065	246	0	0	0,00000%	0,00000%
25 - 29	1459	369	0	0	0,00000%	0,00000%
30 - 34	2239	624	0	0	0,00000%	0,00000%
35 - 39	3059	945	5	1	0,16345%	0,10582%
40 - 44	4162	1433	8	4	0,19222%	0,27913%
45 - 49	6021	2138	17	6	0,28235%	0,28064%
50 - 54	9664	3756	50	17	0,51738%	0,45261%
55 - 59	17598	7396	171	71	0,97170%	0,95998%
60 - 64	24858	11902	360	232	1,44823%	1,94925%
65 - 69	27699	15022	530	286	1,91343%	1,90387%
70 - 74	20126	13744	523	265	2,59863%	1,92811%
75 - 79	24305	21547	702	343	2,88829%	1,59187%
80 - 84	25851	32932	742	418	2,87030%	1,26928%
85 - 89	20751	39262	503	351	2,42398%	0,89399%
90 - 94	9370	25839	159	161	1,69691%	0,62309%
95 i więcej	2193	7603	32	26	1,45919%	0,34197%
Razem	202 150	185 859	3 802	2 181	-	-

3.5. Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania choroby

3.5.1. Początkowy rozkład pacjentów

Początkowy rozkład pacjentów na stadia zaawansowania POChP uwzględniony w analizie (stadium umiarkowane i ciężkie) obliczono przy wykorzystaniu średniego odsetka wartości należnej FEV₁, który oszacowano na podstawie początkowych charakterystyk pacjentów w badaniach FULFIL [8] oraz IMPACT [9]. Wykorzystane wartości oraz oszacowany odsetek przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Odsetek wartości należnej FEV1 – wartość początkowa

Badanie	Liczba pacjentów	Odsetek wartości należnej FEV1	SD
FULFIL	1 810	45,3%	13,3%
IMPACT	10 355	45,5%	14,8%
Średnia ważona		45,5%	14,6%

Na podstawie rozkładu normalnego zastosowanego do otrzymanego odsetka, obliczono prawdopodobieństwo przebywania pacjenta w danym stanie zaawansowania. Obliczone wartości przeskalowano, aby uwzględniły wyłącznie pacjentów w stadium umiarkowanym i ciężkim (populacja docelowa niniejszej analizy). Otrzymane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Początkowy rozkład kohorty na stadia zaawansowania POChP

Stadium POChP	Odsetek pacjentów – otrzymane wartości	Odsetek pacjentów – wartości przeskalowane
Umiarkowana POChP	36,9%	43,6%
Ciężka POChP	47,8%	56,4%

3.5.2. Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania POChP po 24 tygodniach leczenia

W przeprowadzonej analizie klinicznej stwierdzono istotną statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI w porównaniu z BUD/FORM w odniesieniu do zmiany t-FEV1 w 24-tygodniowym okresie leczenia. W przypadku porównania pośredniego z FP/SAL+TIO oraz BUD/FORM+TIO wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI w 12-tygodniowym okresie leczenia. Przyjęto założenie, że wyniki uzyskane dla 12 tygodni są równoważne 24-tygodniowemu okresowi leczenia.

Dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI, BDP/FORM/BGLY oraz BDP/FORM+TIO brak jest dostępnych danych dla 24-tygodniowego czasu leczenia. W analizie założono, że dla tych schematów nie ma różnic w skuteczności leczenia w okresie 24 tygodni.

Do oszacowania rozkładu pacjentów na stadia zaawansowania POChP po 24-tygodniowym okresie leczenia wykorzystano dane odnośnie do wartości należnej FEV1 po 24 tygodniach (Tabela 8), średniego odsetka wartości należnej FEV1 na początku badania (Tabela 19), zmiany t-FEV1 dla grupy FF/UMEC/VI po 24 tygodniach leczenia z badania FULFIL (Tabela 9) oraz średnich różnic w zaobserwowanej zmianie pomiędzy FF/UMEC/VI a komparatorami (patrz rozdz. 3.3).

Na podstawie bazowej zmiany dla grupy FF/UMEC/VI oraz średnich różnic w zaobserwowanej zmianie pomiędzy FF/UMEC/VI a komparatorami obliczono średnie zmiany wartości t-FEV1, na podstawie których oszacowano średnie zmiany odsetka wartości należnej FEV1 dla każdej z rozważanych interwencji. Wyniki przedstawiono w tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Średnia zmiana FEV1 oraz średnia zmiana odsetka wartości należnej FEV1 – 24-tygodniowy okres leczenia

Interwencja	Średnia zmiana t-FEV1 [l] w okresie leczenia	Średnia zmiana odsetka wartości należnej ^a
FF/UMEC/VI	0,142	5,11%
FP/SAL+TIO	0,062	2,23%
BUD/Form+TIO	0,062	2,23%
BDP/Form/BGLY ^b	0,142	5,11%
FP/SAL+BGLY	0,072	2,59%
BUD/Form	-0,029	-1,04%
BDP/Form+TIO ^b	0,142	5,11%
UMEC/VI ^b	0,142	5,11%

a) średnia zmiana t-FEV1 [l] w okresie leczenia podzielona przez wartość należną dla początkowego wieku kohorty + 24 tygodnie (2,78l)
b) brak danych, założono brak różnic w porównaniu z FF/UMEC/VI

Przy wykorzystaniu rozkładu normalnego oszacowano rozkład pacjentów na stadia zaawansowania na koniec 24-tygodniowego okresu leczenia dla każdej z interwencji. W przypadku interwencji, dla których wartość należna FEV1 wzrosła, przyjęto założenie, że pacjenci mogą znaleźć się tylko w stanach: umiarkowanym lub ciężkim (początkowo znajdowali się w tych stanach, więc wzrost wartości należnej FEV1 oznacza, że nie mogli przejść do gorszego stanu). Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22). W okresie 0-24 tygodni nie uwzględniono śmiertelności pacjentów. Szczegółowe założenia dotyczące śmiertelności omówiono w rozdziale 3.4.

Tabela 22.
Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania choroby po 24 tygodniach leczenia

Interwencja	Umiarkowana POChP	Ciężka POChP	Bardzo ciężka POChP	Zgon
FF/UMEC/VI	55,0%	45,0%	0,0%	0,0%
FP/SAL+TIO	48,5%	51,5%	0,0%	0,0%
BUD/Form+TIO	48,5%	51,5%	0,0%	0,0%
BDP/Form/BGLY	55,0%	45,0%	0,0%	0,0%
FP/SAL+BGLY	49,3%	50,7%	0,0%	0,0%
BUD/Form	40,5%	57,5%	2,0%	0,0%
BDP/Form+TIO	55,0%	45,0%	0,0%	0,0%
UMEC/VI	55,0%	45,0%	0,0%	0,0%

3.5.1. Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania POChP po 52 tygodniach leczenia

W przeprowadzonej analizie klinicznej stwierdzono istotną statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do UMEC/VI, BDP/Form/BGLY oraz BDP/Form+TIO w odniesieniu do czynności płuc (wyrażoną zwiększeniem t-FEV1 w 52 tyg. okresie leczenia).

W przypadku porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM, w badaniu FULFIL dostępne są dane dla 52-tygodniowego okresu leczenia, jednak nie obejmują całej populacji włączonej do tego badania, ale tylko wybraną grupę pacjentów. Podgrupa ta została wybrana bez randomizacji, dlatego wyniki otrzymane w tym okresie zostały wykorzystane wyłącznie w analizie wrażliwości (wariant F1). W analizie podstawowej, dla pacjentów leczonych schematem BUD/FORM założono przechodzenie między stanami zgodnie z oszacowanymi prawdopodobieństwami (patrz rozdz. 3.9). Również w przypadku schematów FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO oraz FP/SAL+BGLY, dla których nie ma danych dla 52-tygodniowego okresu leczenia przyjęto przechodzenie między stanami zgodnie z obliczonymi prawdopodobieństwami (patrz rozdz. 3.9).

Do oszacowania podziału pacjentów na stadia zaawansowania POChP po 52-tygodniowym okresie leczenia wykorzystano dane odnośnie do wartości należnej FEV1 po 52 tygodniach (Tabela 8), średniego odsetka wartości należnej FEV1 na początku badania (Tabela 19), zmiany t-FEV1 dla grupy FF/UMEC/VI po 52 tygodniach leczenia z badania IMPACT (Tabela 10) oraz średnich różnic w zaobserwowanej zmianie pomiędzy FF/UMEC/VI a komparatorami dla których dostępne były dane dla 52-tygodniowego okresu leczenia (patrz rozdz. 3.3). Przeprowadzono analogiczne obliczenia jak w przypadku 24-tygodniowego okresu leczenia. Średnie zmiany t-FEV1 oraz odsetka wartości należnej przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 23).

Tabela 23.
Średnia zmiana FEV1 oraz średnia zmiana odsetka wartości należnej FEV1 – 52-tygodniowy okres leczenia

Interwencja	Średnia zmiana FEV1 [l] w okresie leczenia	Średnia zmiana odsetka wartości należnej ^a
FF/UMEC/VI	0,126	4,56%
BDP/FORM/BGLY	0,046	1,66%
BDP/FORM+TIO	0,046	1,66%
UMEC/VI	0,076	2,75%

a) średnia zmiana t-FEV1 [l] w okresie leczenia podzielona przez wartość należną dla początkowego wieku kohorty + 52 tygodnie (2,76l)

Przy wykorzystaniu rozkładu normalnego oszacowano rozkład pacjentów na stadia zaawansowania na koniec 52-tygodniowego czasu trwania leczenia dla Trelegy® oraz UMEC/VI, BDP/FORM/BGLY oraz BDP/FORM+TIO. W przypadku interwencji dla których wartość należna FEV1 wzrosła, przyjęto założenie, że pacjenci mogą znaleźć się tylko w stanach: umiarkowanym lub ciężkim (początkowo znajdowali się w tych stanach, więc wzrost wartości należnej FEV1 oznacza, że nie mogli przejść do gorszego stanu). Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22). W obliczeniach uwzględniono śmiertelności pacjentów. Szczegółowe założenia dotyczące śmiertelności omówiono w rozdziale 3.4.

Tabela 24.
Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania po 52 tygodniach leczenia – FF/UMEC/VI

Interwencja	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP	Zgon
FF/UMEC/VI	53,1%	45,8%	0,0%	1,1%

Interwencja	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP	Zgon
BDP/FORM/BGLY	46,7%	52,2%	0,0%	1,1%
BDP/FORM+TIO	46,7%	52,2%	0,0%	1,1%
UMEC/VI	48,8%	49,5%	0,0%	1,7%

W przypadku leczenia schematem BUD/FORM, FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO oraz FP/SAL+BGLY rozkład pacjentów na koniec 52-tygodniowego czasu trwania leczenia oszacowano wykorzystując następujące założenia:

- podzielono 52 tygodnie na dwa przedziały czasowe:
- 0 – 24 tygodnie;
- 25 – 52 tygodnie;
- na koniec pierwszego przedziału czasowego tj. po 24 tygodniach leczenia rozkład pacjentów oszacowano zgodnie z wynikami analizy klinicznej (patrz rozdz. 3.5.2);
- w okresie 25 – 52 tygodnie wykorzystano prawdopodobieństwa przechodzenia między stanami w okresie 28 tygodni (patrz rozdz. 3.9);
- uwzględniono śmiertelność pacjentów (patrz rozdz. 3.4).

Otrzymany przy powyższych założeniach rozkład pacjentów na koniec 52-tygodniowego okresu leczenia uwzględniony w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25). W przypadku BUD/FORM rozważono analizę wrażliwości (wariant F1), w której dane dla okresu 52-tygodniowego okresu leczenia zaczerpnięto z analizy klinicznej (patrz Tabela 9).

Tabela 25.
Rozkład pacjentów leczonych BUD/FORM na stadia zaawansowania choroby po 52 tygodniach leczenia

Interwencja	Umiarkowana POChP	Ciężka POChP	Bardzo ciężka POChP	Zgon
FP/SAL+TIO	46,7%	49,8%	2,4%	1,1%
BUD/FORM+TIO	46,7%	49,8%	2,4%	1,1%
FP/SAL+BGLY	47,5%	49,0%	2,4%	1,1%
BUD/FORM	39,0%	55,2%	4,6%	1,1%

3.5.1. Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania POChP na początku modelu Markowa

Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania na początku modelu Markowa jest taki sam jak na koniec 52-tygodniowego okresu leczenia. Dodatkowo w obrębie każdego stadium podzielono populację pacjentów na tych, u których wystąpiły zaostrzenia w trakcie badania oraz na tych bez zaostrzeń. Do podziału wykorzystano dane z raportu dołączonego do oryginalnego modelu [4] (Tabela 26).

Tabela 26.
Podział populacji pacjentów na stadia zaawansowana z / bez zaostrzeń w trakcie trwania leczenia na podstawie badania FULFIL

Stan zaawansowania	FF/UMEC/VI				BUD/FORM			
	bez zaostrzeń		z zaostrzeniami		bez zaostrzeń		z zaostrzeniami	
	n	%	n	%	n	%	n	%
po 24 tygodniach leczenia								
Umiarkowana POChP	■	■	■	■	■	■	■	■
Ciężka POChP	■	■	■	■	■	■	■	■
Bardzo ciężka POChP	■	■	■	■	■	■	■	■
po 52 tygodniach leczenia								
Umiarkowana POChP	■	■	■	■	■	■	■	■
Ciężka POChP	■	■	■	■	■	■	■	■
Bardzo ciężka POChP	■	■	■	■	■	■	■	■

W przypadku uwzględnienia w analizie wyłącznie danych dla 24-tygodniowego okresu obserwacji dla schematu BUD/FORM w zakresie zmiany wartości należnej FEV1 (analiza podstawowa), podział na pacjentów z/bez zaostrzeń przyjęto zgodnie z danymi dla 24-tygodniowego okresu obserwacji. W przypadku uwzględnienia danych odnośnie do zmiany wartości należnej FEV1 dla BUD/FORM po 52-tygodniowym okresie leczenia (analiza wrażliwości – wariant F1) wykorzystano podział po 52 tygodniach leczenia. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała istotne statystycznie rzadsze występowanie zaostrzeń w przypadku pacjentów leczonych Trelegy® w porównaniu do pacjentów leczonych UMEC/VI. W przypadku schematu BDP/FORM/BGLY oraz BDP/FORM+TIO różnice nie są istotne statystycznie. Dla pozostałych schematów, ze względu na brak danych, nie przeprowadzono porównania w analizie klinicznej. Wyniki analizy klinicznej przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 27, Tabela 28).

Tabela 27.
Prawdopodobieństwo każdego zaostrzenia dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI w badaniu IMPACT

Punkt końcowy	OL [tyg.]	FF/UMEC/VI		UMEC/VI		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	p [†]
		N	% [95% CI]	N	% [95% CI]	HR [95% CI] [†]	
Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia	52	4145	bd	2069	bd	0,79 [0,73; 0,86]	<0,001

† – wartość raportowana przez autorów badania

Tabela 28.
Wyniki porównania pośredniego w zakresie rocznej częstości zaostrzeń w porównaniu z FF/UMEC/VI

Komparator	RR	95% CI
FP/SAL+TIO	bd.	bd.
BUD/FORM+TIO	bd.	bd.
BDP/FORM/BGLY	0,9	[0,46; 1,76]

Komparator	RR	95% CI
FP/SAL+BGLY	bd.	bd.
BDP/FORM+TIO	0,9	[0,43; 1,9]

W przypadku schematów FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO, BDP/FORM/BGLY, FP/SAL+BGLY oraz BDP/FORM+TIO przyjęto rozkład na pacjentów z / bez zaostrzeń taki sam jak w przypadku Trelegy®. Podział ten zastosowano do otrzymanego na koniec wstępnego modelu (po 52 tygodniach) rozkładu na stadia zaawansowana. W obrębie każdego stadium ciężkości POChP podzielono pacjentów na tych którzy doświadczyli zaostrzeń we wstępnym modelu i na tych bez zaostrzeń w pierwszych 52 tygodniach analizy. Zgodnie z tym rozkładem pacjenci wchodzi do modelu Markowa. Dla schematu BUD/FORM wykorzystano rozkład z raportu do oryginalnego modelu (Tabela 26). W przypadku schematu UMEC/VI wykorzystano współczynnik HR do określenia tego rozkładu (Tabela 29).

Tabela 29.
Podział populacji na stadia zaawansowana z/bez zaostrzeń we wstępnym modelu – UMEC/VI

Stan zaawansowania	Odsetek pacjentów bez zaostrzeń(%)	Odsetek pacjentów z zaostrzeniami (%)
Analiza podstawowa		
Umiarkowany	86,45%	13,55%
Ciężki	82,07%	17,93%
Bardzo ciężki	80,94%	19,06%

W poniższej tabeli przedstawiono otrzymane rozkłady na stadia POChP uwzględnione na początku modelu Markowa w analizie podstawowej (Tabela 30).

Tabela 30.
Rozkład populacji na stadia zaawansowania na początku modelu Markowa

Interwencja	Bez zaostrzeń			Z zaostrzeniami			Zgon
	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP	
FF/UMEC/VI	48,9%	40,6%	0,0%	4,2%	5,2%	0,0%	1,1%
FP/SAL+TIO	43,0%	44,1%	2,1%	3,7%	5,7%	0,3%	1,1%
BUD/FORM+TIO	43,0%	44,1%	2,1%	3,7%	5,7%	0,3%	1,1%
BDP/FORM/BGLY	43,0%	46,3%	0,0%	3,7%	5,9%	0,0%	1,1%
FP/SAL+BGLY	43,7%	43,5%	2,1%	3,8%	5,6%	0,3%	1,1%
BUD/FORM	35,7%	48,6%	3,7%	3,4%	6,6%	0,9%	1,1%
BDP/FORM+TIO	43,0%	46,3%	0,0%	3,7%	5,9%	0,0%	1,1%
UMEC/VI	42,2%	40,6%	0,0%	6,6%	8,9%	0,0%	1,7%

3.6. Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, *Serious adverse event*). W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy klinicznej (Tabela 31, Tabela 32).

Tabela 31.

SAE szczegółowe dla porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM w badaniu FULFIL (populacja FULFIL – OL = 24 tyg.; podgrupa FULFIL – OB = 52 tyg.)

SAE szczegółowe	OL [tyg.]	FF/UMEC/VI	BUD/FORM	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		P
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
SAE szczegółowe						
Zaostrzenie POChP	24	12/911 (1)	21/899 (2)	0,56 [0,27; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
Zapalenie płuc	24	9/911 (1)	3/899 (<1)	2,98 [0,80; 11,04]	0,007 [-0,001; 0,01]	bd
SAE szczegółowe (adjudicated)						
Zaostrzenie POChP	24	14/911 (2)	22/899 (2)	0,62 [0,32; 1,22]	-0,01 [-0,02; 0,004]	bd
Zapalenie płuc i/lub zakażenie dróg oddechowych bez zaostrzenia POChP	24	8/911 (1)	3/899 (<1)	2,65 [0,70; 10,01]	0,005 [-0,002; 0,01]	bd

Tabela 32.

SAE szczegółowe w trakcie leczenia występujące z częstością ≥1% dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT

SAE szczegółowe	OL [tyg.]	FF/UMEC/VI	UMEC/VI	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		P
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Pogorszenie POChP	52	443/4151 (11)	269/2070 (13)	0,80 [0,68; 0,94]	NNT = 44 [25; 168]	bd
Zapalenie płuc	52	184/4151 (4)	54/2070 (3)	1,73 [1,27; 2,36]	NNH = 54 [36; 111]	bd

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie zapalenia płuc w przypadku pacjentów stosujących Trelegy® w porównaniu do UMEC/VI. W przypadku porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM różnice nie są istotne statystycznie. Na podstawie wyników analizy klinicznej w niniejszej analizie uwzględniono jedno działanie niepożądane – zapalenie płuc.

3.6.1. Wstępny model

W analizie klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie, w którym nie wykazano istotnie statystycznych różnic w częstości występowania zapalenia płuc wśród pacjentów leczonych Trelegy® vs FP/SAL+TIO, BDP/FORM/BGLY, FP/SAL+BGLY oraz BDP/FORM+TIO. W analizie klinicznej nie przeprowadzono porównania ze schematem BUD/FORM+TIO ze względu na brak danych (założono

analogicznie jak w przypadku pozostałych schematów brak różnic istotnych statystycznie). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 33).

Tabela 33.
Wyniki porównania pośredniego – zapalenie płuc

Komparator	Model FIXED		Model Random	
	OR	95% CI	OR	95% CI
BDP/FORM/BGLY	1,45	[0,43; 4,64]	1,3	[0,22; 6,72]
FP/SAL+TIO	0,86	[0,08; 9,39]	0,64	[0,03; 10,46]
FP/SAL+BGLY	18,33	[0,38; 187906,35]	13,96	[0,17; 81103]
BDP/FORM+TIO	1,59	[0,41; 6,02]	1,38	[0,17; 8,96]
BUD/FORM+TIO	Założenie - brak różnic istotnych statystycznie			

Jedynie w przypadku porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI wykazano istotne statystycznie różnice w występowaniu zapalenia płuc. Dla pozostałych schematów uwzględniono takie same wartości jak dla Trelegy®. Prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia płuc przyjęto zgodnie z wynikami badania IMPACT. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia płuc – wartości w modelu

Interwencja	Liczba zdarzeń	Liczba leczonych	Prawdopodobieństwo
FF/UMEC/VI	184	4151	4,4%
FP/SAL+TIO	184	4151	4,4%
BUD/FORM+TIO	184	4151	4,4%
BDP/FORM+GLY	184	4151	4,4%
FP/SAL+BGLY	184	4151	4,4%
BUD/FORM	184	4151	4,4%
BDP/FORM+TIO	184	4151	4,4%
UMEC/VI	54	2070	2,6%

3.6.2. Model Markowa

W modelu Markowa wykorzystano te same prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia płuc jak w przypadku wstępnego modelu.

3.7. Przerwanie leczenia

3.7.1. Wstępny model

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystycznie rzadsze występowanie utraty z badania w grupie FF/UMEC/VI w porównaniu do UMEC/VI. W przypadku porównania Trelegy® vs FP/SAL+TIO oraz FP/SAL+BGLY wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie częstszą utratę z badania w grupie FF/UMEC/VI. W przypadku pozostałych porównań otrzymane wyniki nie są istotne statystycznie. Wyniki analizy klinicznej w zakresie rozważanego parametru zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 35, Tabela 36, Tabela 37).

Tabela 35.
Utrata z badania dla porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM w badaniu FULFIL

Punkt końcowy	OL [tyg.]	FF/UMEC/VI	BUD/FORM	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM		p	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Utrata z badania	ogółem	24	45/911 (5)	57/899 (6)	0,77 [0,51; 1,15]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
	z powodu AE	24	16/911 (2)	19/899 (2)	0,83 [0,42; 1,62]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd

Tabela 36.
Utrata z badania dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI w badaniu IMPACT

Punkt końcowy	OL [tyg.]	FF/UMEC/VI	UMEC/VI	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		p	
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Utrata z badania	ogółem	52	437/4151 (11)	295/2070 (14)	0,71 [0,60; 0,83]	NNT = 27 [19; 52]	bd
	z powodu AE	52	162/4151 (4)	111/2070 (5)	0,72 [0,56; 0,92]	NNT = 69 [39; 309]	bd

Tabela 37.
Wyniki porównania pośredniego - utrata z badania

Komparator	Model Fixed		Model Random	
	OR	95% CI	OR	95% CI
BDP/FORM/BGLY	1,23	[0,9; 1,68]	1,23	[0,8; 1,82]
FP/SAL+TIO	1,61	[1,01; 2,58]	1,6	[0,93; 2,74]
FP/SAL+BGLY	1,8	[1,05; 3,17]	1,79	[0,93; 3,36]
BDP/FORM+TIO	1,44	[0,94; 2,23]	1,41	[0,82; 2,44]
BUD/FORM+TIO	0,87	[0,54; 1,41]	0,87	[0,5; 1,49]

Ze względu na brak różnic wykazanych w analizie klinicznej przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia wśród pacjentów leczonych BUD/FORM, BDP/FORM/BGLY, BDP/FORM+TIO oraz BUD/FORM+TIO jest takie samo jak w przypadku pacjentów leczonych FF/UMEC/VI. Odsetek pacjentów przerywających leczenie Trelegy® oszacowano

na podstawie danych z badania FULFIL oraz IMPACT. Wykorzystane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia wśród pacjentów leczonych FF/UMEC/VI

Badanie	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów przerywających leczenie	Prawdopodobieństwo przerwania
FULFIL [8]	911	45	4,9%
IMPACT [9]	4151	437	10,5%
Średnia ważona	5062	482	9,5%

W przypadku schematów UMEC/VI, FP/SAL+TIO oraz FP/SAL+BGLY do oszacowania częstości utraty z badania wykorzystano raportowane w analizie klinicznej wskaźniki OR (patrz Tabela 37), które odniesiono do oszacowanego prawdopodobieństwa dla Trelegy®. Oszacowane wartości zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Prawdopodobieństwo utraty z badania – wartości w modelu

Interwencja	Prawdopodobieństwo
FF/UMEC/VI	9,5%
FP/SAL+TIO	6,1%
BUD/FORM+TIO	9,5%
BDP/FORM/BGLY	9,5%
FP/SAL+BGLY	5,5%
BUD/FORM	9,5%
BDP/FORM+TIO	9,5%
UMEC/VI	12,9%

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant w którym we wstępnym modelu nie uwzględniono przerywania leczenia (wariant DT1).

3.7.2. Model Markowa

W modelu Markowa wykorzystano te same prawdopodobieństwa utraty z badania jak w przypadku wstępnego modelu.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym nie uwzględniono przerywania leczenia w modelu Markowa (wariant DM1).

3.8. Występowanie zaostrzeń

3.8.1. Średnia roczna częstość zaostrzeń we wstępnym modelu

Średnią roczną częstość zaostrzeń dla schematów FF/UMEC/VI oraz BUD/FORM zaczerpnięto z raportu do oryginalnego modelu, w którym zaprezentowano liczbę pacjentów z zaostrzeniami umiarkowanymi oraz ciężkimi w czasie trwania leczenia (liczba przypadków na pacjentolata). Wartości z raportu zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 40, Tabela 41). W analizie klinicznej raportowano ten sam parametr, jednak bez podziału na zaostrzenia umiarkowane i ciężkie, dlatego w analizie wykorzystano dane z raportu.

Tabela 40.
Średnia roczna częstość zaostrzeń dla grupy FF/UMEC/VI – badanie FULFIL

Parametr	FF/UMEC/VI		
	Wartość należna FEV1 <50%	Wartość należna FEV1 >=50%	Razem
Liczba zaostrzeń umiarkowanych	■	■	■
Liczba zaostrzeń ciężkich	■	■	■
Całkowity czas leczenia (pacjentolata)	■	■	■
Średnia roczna częstość wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia		■	
Średnia roczna częstość wystąpienia ciężkiego zaostrzenia		■	

Tabela 41.
Średnia roczna częstość zaostrzeń dla grupy BUD/FORM – badanie FULFIL

Parametr	BUD/FORM - OL 52			BUD/FORM - OL 24		
	Wartość należna FEV1 <50%	Wartość należna FEV1 >=50%	Razem	Wartość należna FEV1 <50%	Wartość należna FEV1 >=50%	Razem
Liczba zaostrzeń umiarkowanych	■	■	■	■	■	■
Liczba zaostrzeń ciężkich	■	■	■	■	■	■
Całkowity czas leczenia (pacjentolata)	■	■	■	■	■	■
Średnia roczna częstość wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia		■			■	
Średnia roczna częstość wystąpienia ciężkiego zaostrzenia		■			■	

Wyniki porównania bezpośredniego wykazały istotnie statystycznie mniejszą średnią roczną częstość zaostrzeń w porównaniu Trelegy® z BUD/FORM oraz Trelegy® z UMEC/VI (Tabela 42, Tabela 43).

Tabela 42.
Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM w badaniu FULFIL

Punkt końcowy	OL [tyg.]	FF/UMEC/VI		BUD/FORM		FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	p [†]
		N	AER ^a	N	AER	Rate Ratio [95% CI]	
Umiarkowane i ciężkie zaostrzenia	24	907	0,22	892	0,34	0,71 [0,56; 0,90]	0,002

AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (Annualized Exacerbations Rate)

Tabela 43.
Średnia roczna częstość zaostrzeń dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI w badaniu IMPACT

Punkt końcowy	OL [tyg.]	FF/UMEC/VI		UMEC/VI		FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	p [†]
		N	AER [95% CI]	N	AER [95% CI]	Rate Ratio [95% CI]	
██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	█
██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	█

AER – średnia roczna częstość zaostrzeń (Annualized Exacerbations Rate)

Z analizy klinicznej wynika, że nie ma istotnie statystycznych różnic w średniej rocznej częstości występowania zaostrzeń między Trelegy® a BDP/FORM/BGLY oraz BDP/FORM+TIO (Tabela 44). Dla pozostałych komparatorów, w ramach analizy klinicznej ze względu na brak danych nie przeprowadzono porównania.

Tabela 44.
Porównania pośrednie - średnia roczna częstość zaostrzeń

Komparator	RR	95% CI
BDP/FORM/BGLY	0,9	[0,46; 1,76]
BDP/FORM+TIO	0,9	[0,43; 1,9]

W analizie podstawowej dla schematów FF/UMEC/VI oraz BUD/FORM wykorzystano dane z raportu do oryginalnego modelu (badanie FULFIL), w przypadku FF/UMEC/VI wykorzystano wartości dla 52-tygodniowego okresu obserwacji. Dla BUD/FORM uwzględniono dwie opcje – w przypadku uwzględnienia w modelu tylko zmiany wartości należnej FEV1 dla okresu 24-tygodniowego wykorzystano AER dla tego okresu leczenia, w przypadku uwzględnienia zmiany wartości należnej FEV1 również po 52 tygodniach (analiza wrażliwości - scenariusz F1) uwzględniono AER dla 52-tygodniowego okresu leczenia. Dla schematu UMEC/VI wykorzystano współczynnik RR raportowany w analizie klinicznej dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI (osobne współczynniki dla zaostrzeń umiarkowanych i ciężkich). W przypadku schematów, dla których nie wykazano różnic w częstości występowania zaostrzeń w porównaniu z FF/UMEC/VI (Tabela 44), założono taki sam rozkład jak w przypadku Trelegy®. Dla schematów, dla których nie przeprowadzono porównania w zakresie tego parametru (FP/SAL+TIO, FP/SAL+BGLY oraz BUD/FORM+TIO), również założono taką samą częstość jak dla Trelegy®. W poniższej tabeli przedstawiono wartości wykorzystane w analizie podstawowej (Tabela 45).

Tabela 45.
Średnia roczna częstość zaostrzeń – wartość w analizie

Interwencja	Zaostrzenia umiarkowane	Zaostrzenia ciężkie
FF/UMEC/VI	0,179	0,041
FP/SAL+TIO	0,179	0,041
BUD/FORM+TIO	0,179	0,041
BDP/FORM/BGLY	0,179	0,041
FP/SAL+BGLY	0,179	0,041
BUD/FORM	0,332	0,064
BDP/FORM+TIO	0,179	0,041
UMEC/VI	0,232	0,062

Dodatkowo rozważono analizę wrażliwości (wariant EX1), w której:

- o dla schematów FF/UMEC/VI oraz UMEC/VI wykorzystano średnie roczne częstości zaostrzeń raportowane w analizie klinicznej na podstawie badania IMPACT (Tabela 43),
- o dla schematu BUD/FORM wykorzystano współczynnik RR raportowany w analizie klinicznej dla porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM (jeden wspólny współczynnik dla zaostrzeń umiarkowanych i ciężkich) (Tabela 42),
- o w przypadku schematów dla których nie wykazano różnic w średniej rocznej częstości zaostrzeń w porównaniu z FF/UMEC/VI (Tabela 44) założono taką samą wartość jak w przypadku Trelegy®,
- o dla schematów dla których nie przeprowadzono porównania w zakresie tego parametru (FP/SAL+TIO, FP/SAL+BGLY oraz BUD/FORM+TIO) założono taką samą wartość jak dla Trelegy®.

3.8.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w modelu Markowa

Prawdopodobieństwa zaostrzeń w kolejnych stanach wykorzystane w modelu Markowa wyznaczone metodą opisaną szerzej w rozdz. 2.3. Wykorzystano przy tym współczynniki regresji wyznaczone na podstawie badania TORCH [5] (Tabela 46).

W tabeli poniżej zestawiono współczynniki charakteryzujące wpływ analizowanych parametrów na oczekiwaną wartość liczby zaostrzeń (współczynniki regresji) wraz z ich istotnością statystyczną.

Tabela 46.
Współczynniki dla zaostrzeń oszacowane na podstawie badania TORCH

Zmienna	Wartość (SE)	p-wartość
Wyraz wolny	-0,96 (0,11)	<0,001
Terapia	FP/SAL	Grupa referencyjna

Zmienna	Wartość (SE)	p-wartość
PLC	0,03 (0,07)	0,72
FP	-0,12 (0,07)	0,11
SAL	0,05 (0,07)	0,44
Historia zaostżeń w ostatnim roku	0,9 (0,06)	<0,001
FEV1 % wartości należnej		
<30%	-0,14 (0,06)	0,02
30<50%	-0,49 (0,08)	<0,001
50<70%	-0,98 (0,22)	<0,001
Płeć		
Mężczyzna	0,76 (0,06)	<0,001
Kobieta	Grupa referencyjna	
Bazowa historia zaostżeń		
0	Grupa referencyjna	
1	0,26 (0,07)	<0,001
≥2	0,43 (0,06)	<0,001
Bazowe SGRQ*		
<38	Grupa referencyjna	
38 - 50	0,20 (0,07)	0,007
50 - 62	0,22 (0,07)	0,003
≥62	0,26 (0,07)	<0,001

* Kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obturacją dróg oddechowych

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

Tabela 47.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zaostżenia

Stan modelu	Oczekiwana liczba zaostżeń / cykl	Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostżenia
Umiarkowana POChP brak zaostżeń w ostatnim roku	0,30	0,26
Umiarkowana POChP wystąpiło zaostżenie w ostatnim roku	0,74	0,52
Ciężka POChP brak zaostżeń w ostatnim roku	0,42	0,35
Ciężka POChP wystąpiło zaostżenie w ostatnim roku	1,04	0,65
Bardzo ciężka POChP brak zaostżeń w ostatnim roku	0,49	0,39
Bardzo ciężka POChP wystąpiło zaostżenie w ostatnim roku	1,20	0,70

W modelu prawdopodobieństwo wystąpienia zaostżenia jest wykorzystywane do określenia macierzy przejść między stanami zdrowia. Oczekiwana liczba zaostżeń jest używana do obliczenia kosztów związanych z umiarkowanymi i ciężkimi zaostżeniami. Równanie ryzyka zaostżeń dotyczy łącznie

umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń. Rozkład na umiarkowane i ciężkie zaostrzenia uzyskano z badania TORCH i przedstawiono poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.
Wykorzystany w analizie rozkład zaostrzeń na umiarkowane i ciężkie wykorzystany w analizie

Zaostrzenia	Razem	Odsetek
Umiarkowane	11 183	80%
Ciężkie	2 797	20%
Razem	13 980	100%

W modelu konieczne było oszacowanie również prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia w 28-tygodniowym okresie. Wynika to z faktu, że prawdopodobieństwa przejść między stanami zostały wykorzystane we wstępnym modelu w przypadku tych schematów, dla których dane o średniej zmianie wartości należnej FEV1 dotyczyły tylko okresu 24-tygodniowego (patrz rozdz. 3.5.1) i dla tego okresu również konieczne było określenie macierzy przejść między stanami. Prawdopodobieństwa oszacowane dla 28 tygodni przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 49).

Tabela 49.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w okresie 28 tygodni

Stan modelu	Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia
Umiarkowana POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku	0,15
Umiarkowana POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku	0,33
Ciężka POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku	0,20
Ciężka POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku	0,43
Bardzo ciężka POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku	0,23
Bardzo ciężka POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku	0,47

3.9. Prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów ciężkości choroby w modelu Markowa

W celu przekształcenia rocznej stopy spadku FEV1 w roczne prawdopodobieństwo przejścia do kolejnych stanów ciężkości choroby zastosowano metodę opisaną przez NCGC (NICE) w wytycznych dotyczących leczenia POChP u dorosłych pacjentów [15]. W metodzie tej wykorzystuje się roczną stopę spadku FEV1 (na podstawie regresji opartej na wynikach badania TORCH, wynoszącego 40,9 ml/rok dla stanu bez zaostrzeń w ostatnim roku oraz 71,5 ml/rok w przypadku zaostrzenia w okresie

jednego roku) do obliczenia czasu po jakim pacjent przekroczy próg wartości należnej FEV1 określający granicę kolejnego, cięższego stanu zaawansowania.

Założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie w danym stanie modelu charakteryzują się wartością należną FEV1 równą środkowi wielkości określonej przez wartości referencyjne dla danego stanu. Zakładając więc wartość t-FEV1 wyznaczoną dla danej kohorty pacjentów równą 2,79 l (patrz rozdz. 3.2) oszacowano wartość początkową FEV1 charakteryzującą kohortę rozpoczynającą leczenie w stanie umiarkowanej POChP bez zaostrzeń w ostatnim roku ($65\% \cdot 2,79 = 1,81$ l). Następnie zakładając roczny spadek wartości FEV1 spowodowany postępującą chorobą (40,9 ml), obliczono czas do osiągnięcia granicznej wartości 50% wartości należnej świadczącej o przejściu do stanu z ciężką POChP. Założono dalej, że wyznaczony czas (w przypadku stanu umiarkowanego ($50\% < FEV_1 < 80\%$) bez historii zaostrzeń wynoszący 15,5 roku) reprezentuje medianę czasu do przejścia. Wreszcie, przyjmując założenie rozkładu wykładniczego, wyznaczono prawdopodobieństwo roczne przejścia ze stanu o umiarkowanym stopniu ciężkości choroby do stanu ciężkiego równe 4,37%.

Analogicznie, wyznaczono prawdopodobieństwa przejść dla pozostałych stanów, w których mogą znajdować się pacjenci w początkowym rozkładzie kohorty (umiarkowana POChP ($50\% < FEV_1 < 80\%$) z zaostrzeniami w poprzedzającym roku oraz ciężka POChP ($30\% < FEV_1 < 50\%$) z oraz bez zaostrzeń w poprzedzającym roku).

Oszacowane prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli (Tabela 50).

Tabela 50.
Roczne prawdopodobieństwo przejścia do cięższych stanów POChP

Przejście z -> do	Prawdopodobieństwo
Bez historii zaostrzeń	
Ze stanu umiarkowanego do ciężkiego	4,37%
Ze stanu ciężkiego do bardzo ciężkiego	7,83%
Z historią zaostrzeń	
Ze stanu umiarkowanego do ciężkiego	8,83%
Ze stanu ciężkiego do bardzo ciężkiego	14,28%

Analogicznie jak w przypadku zaostrzeń konieczne było oszacowanie prawdopodobieństw przejść między stanami w 28-tygodniowym okresie czasu. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
Prawdopodobieństwo przejścia do cięższych stanów POChP w okresie 28 tygodni

Przejście z -> do	Prawdopodobieństwo
Bez historii zaostrzeń	

Przejęcie z -> do	Prawdopodobieństwo
Ze stanu umiarkowanego do ciężkiego	2,37%
Ze stanu ciężkiego do bardzo ciężkiego	4,28%
Z historią zaostrzeń	
Ze stanu umiarkowanego do ciężkiego	4,84%
Ze stanu ciężkiego do bardzo ciężkiego	7,93%

3.10. Macierz przejścia

Na podstawie prawdopodobieństw wystąpienia zaostrzeń oraz prawdopodobieństw przejść między stanami ciężkości POChP oszacowano macierz przejścia między stanami uwzględniającymi historię zaostrzeń, na podstawie której modelowano przechodzenie pacjentów w modelu Markowa w kolejnych cyklach (Tabela 52). Analogiczną macierz oszacowano dla okresu 28-tygodniowego (Tabela 53).

Tabela 52.
Roczna macierz przejścia między stanami występującymi w modelu Markowa

DO	Umiarkowane POChP bez historii zaostrzeń	Umiarkowane POChP z historią zaostrzeń	Ciężkie POChP bez historii zaostrzeń	Ciężkie POChP z historią zaostrzeń	bardzo ciężkie POChP bez historii zaostrzeń	bardzo ciężkie POChP z historią zaostrzeń
Z						
Umiarkowane POChP bez historii zaostrzeń	70,9%	24,7%	3,2%	1,1%	0,0%	0,0%
Umiarkowane POChP z historią zaostrzeń	43,7%	47,5%	4,2%	4,6%	0,0%	0,0%
Ciężkie POChP bez historii zaostrzeń	0,0%	0,0%	60,3%	31,9%	5,1%	2,7%
Ciężkie POChP z historią zaostrzeń	0,0%	0,0%	30,2%	55,5%	5,0%	9,2%
bardzo ciężkie POChP bez historii zaostrzeń	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	61,4%	38,6%
bardzo ciężkie POChP z historią zaostrzeń	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	30,1%	69,9%

Tabela 53.
Macierz przejścia dla okresu 28-tygodniowego w modelu wstępnym

DO	Umiarkowane POChP bez historii zaostrzeń	Umiarkowane POChP z historią zaostrzeń	Ciężkie POChP bez historii zaostrzeń	Ciężkie POChP z historią zaostrzeń	bardzo ciężkie POChP bez historii zaostrzeń	bardzo ciężkie POChP z historią zaostrzeń
Z						
Umiarkowane POChP bez historii zaostrzeń	83,2%	14,5%	2,0%	0,4%	0,0%	0,0%
Umiarkowane POChP z historią zaostrzeń	64,1%	31,0%	3,3%	1,6%	0,0%	0,0%
Ciężkie POChP bez historii zaostrzeń	0,0%	0,0%	76,2%	19,5%	3,4%	0,9%
Ciężkie POChP z historią zaostrzeń	0,0%	0,0%	52,6%	39,5%	4,5%	3,4%
Bardzo ciężkie POChP bez historii zaostrzeń	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	77,0%	23,0%
Bardzo ciężkie POChP z historią zaostrzeń	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	52,5%	47,5%

3.11. Compliance

W niniejszej analizie uwzględniono *compliance*, czyli zakres w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza. Ze względu na skomplikowany schemat terapii POChP (złożone schematy leczenia, wielokrotne stosowanie leku w ciągu dnia) pacjenci mają duże trudności praktyczne w stosowaniu się do zaleceń lekarza. W rzeczywistości odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich wynosi 10–40% i jest niższy niż wskazują na to dane literaturowe (40–60%) lub dane pochodzące z badań klinicznych (70–90%) [1].

To, w jakim zakresie pacjent przestrzega zalecanej dawki leku, wpływa na efekty leczenia. Ze względu na wykorzystanie efektywności poszczególnych terapii na podstawie randomizowanych badań klinicznych, *compliance* również oszacowano na podstawie takich badań. W badaniu FULFIL 97,84% pacjentów przestrzegało zalecanej dawki (wartość dla 24-tygodniowego okresu leczenia), natomiast w badaniu IMPACT 98,23%. Średnia wartość z obu badań ważona liczebnościami poszczególnych populacji wynosi 98,17% i została uwzględniona w analizie podstawowej (Tabela 54).

Tabela 54.
Compliance uwzględniony w analizie podstawowej

Badanie	Compliance	Liczba pacjentów
FULFIL	97,84%	1810
IMPACT	98,23%	10355
Razem	98,17%	

Dodatkowo odnaleziono dwie publikacje: Toy 2011 [16] oraz Kardas 2015 [17] w których raportowano ten parametr w praktyce klinicznej. W publikacji Toy 2011 wartość *compliance* zależna była od liczby dziennych dawek: w przypadku jednej dawki wynosił 43,3% w okresie 12 miesięcy, natomiast w przypadku dwóch podań w ciągu dnia wynosi 37,0%. Wykorzystując liczbę dziennych dawek każdej z rozważanych interwencji przypisano odpowiednią wartość parametru *compliance*. Wartości z badania Toy 2011 rozważono w ramach analizy wrażliwości (wariant C1) i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Compliance na podstawie publikacji Toy 2011 – analiza wrażliwości (wariant C1)

Interwencja	Compliance
FF/UMEC/VI	43,30%
FP/SAL+TIO	37,00%
BUD/FORM+TIO	37,00%
BDP/FORM/BGLY	37,00%
FP/SAL+BGLY	37,00%
BUD/FORM	37,00%
BDP/FORM+TIO	37,00%
UMEC/VI	43,30%

W publikacji Kardas 2015, przedstawiano wyniki ankiet z lekarzami, głównie z alergologami i pulmonologami nt. średniego odsetka przyjętych dawek spośród przepisanych. Pacjenci z POChP średnio przyjmowali 61,6% zalecanych dawek. Wartość tę wykorzystano w analizie wrażliwości (wariant C2).

3.12. Użyteczności

W celu wyodrębnienia danych opisujących wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji medycznych zamieszczonych w bazie Medline (przez PubMed [18]). Szczegółowy opis przeszukania zamieszczono w aneksie do dokumentu (patrz rozdz. A.2.2).

3.12.1. Użyteczności stanów zdrowia

Na podstawie przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 15 publikacji raportujących użyteczności w zależności od zaawansowania POChP: Wacker 2016 [19], Wacker 2016 (Assesing...) [20], Nolan 2016 [21], Miravittles 2015 [22], Miravittles 2014 [23], Lin 2014 [24], Solem 2013 [25], Pickard 2011 [26], Menn 2010 [27], Szende 2009 [28], Punekar 2007 [29], Rutten-van Molken 2006 [30], Stahl 2005 [31], Einarson 2015 [32], Asukai 2012 [33].

W publikacji Nolan 2016 [21] raportowano wspólną wartość użyteczności dla pacjentów z wartością $FEV_1 \geq 80\%$ w.n. (postać łagodna) oraz $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ w.n. (postać umiarkowana), dlatego ta publikacja nie została wykorzystana w dalszej analizie. Publikacja Solem 2013 [25], Menn 2010 [27] oraz Punekar 2007 [29] nie raportowano wartości użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu, dlatego nie zostały uwzględnione w analizie.

Wartości uzyskane w pozostałych publikacji zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 56).

Tabela 56.
Użyteczności raportowane w odnalezionych badaniach

Badanie	Liczba pacjentów	Srednie wiek	Stan umiarkowany ^a	Stan ciężki ^b	Stan bardzo ciężki ^c
Wacker 2016	2 275	65,1	0,84	0,81	0,74
Wacker 2016 (Assesing...)	2 291	65,1	0,84	0,81	0,74
Miravittles 2015 ^d	346	67,9	0,866	0,800	0,699
Miravittles 2014	346	67,9	0,82	0,72	0,57
Lin 2014	670	68,5	0,81	0,76	0,74
Pickard 2011	120	71,2	0,59	0,63	0,63
Szende 2009	176	64	0,73	0,74	0,53
Rutten-van Molken 2006 – normy UK	1 126	64,5	0,787	0,750	0,647
Rutten-van Molken 2006 – normy US	1 126	64,5	0,832	0,803	0,731
Stahl 2005	159	64,3	0,73	0,74	0,52
Einarson 2015 – wartości w badaniach	-	-	0,765	0,711	0,607
Einarson 2015 – wartości wykorzystane w analizach ekonomicznych	-	-	0,770	0,739	0,596
Asukai 2012	11 066	bd.	0,801	0,744	0,743

a) $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ w.n.

b) $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ w.n.

c) $FEV_1 < 30\%$ w.n.

d) wartości odczytane z wykresu

W publikacjach Wacker 2016 [19] oraz Wacker 2016 (Assesing...) [20] raportowano te same wartości, przy niewielkiej różnicy w liczebnościach populacji (2275 vs 2291). Populację docelową stanowili pacjenci powyżej 40 r.ż. (średni wiek pacjentów 65,1 lat), w stanie stabilnym klinicznie, rozumianym jako brak umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania.

Kryteria wyłączenia stanowił nowotwór płuc, wcześniejszy przeszczep płuc lub operacji zmniejszenia płuc.

W publikacji Miravittles 2015 [22] oraz Miravittles 2014 [23] populację docelową stanowiło 346 pacjentów z POChP (średni wiek 67,9 lat), bez zaostrzeń w ostatnich 2 miesiącach, nie hospitalizowanych i bez zmian w leczeniu, byłych lub obecnych palaczy. Kryteria wykluczenia stanowiły inne choroby układu oddechowego, zaawansowany rak, leczenie terminalne lub paliatywne. Mimo iż w obu badaniach populacja była ta sama, wartości raportowane w publikacjach się różnią. Nie zdefiniowano przyczyn różnic. Przyjęto, że bardziej wiarygodne są wartości raportowane w badaniu Miravittles 2014, ponieważ w publikacji Miravittles 2015 [22] zaprezentowano wartości użyteczności w formie wykresu i konieczne było odzyskanie danych, co wiąże się z nie precyzyjnymi wartościami.

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny bazy PubMed (Einarson 2015 [32]), który obejmował wszystkie publikacje do listopada 2014 roku. Dane uwzględnione obejmowały wyniki użyteczności określone w oryginalnych badaniach sklasyfikowanych zgodnie z ciężkością POChP, z podziałem na użyteczności raportowane w badaniach oraz te wykorzystywane w analizach ekonomicznych.

W publikacjach Pickard 2011 [26], Szende 2009 [28] oraz Stahl 2005 [31] użyteczności w stanach mniej ciężkich były niższe niż w stanach cięższych, badania te nie zostały uwzględnione w analizie.

Ostatecznie w analizie podstawowej wykorzystano wartości uwzględnione również w oryginalnym modelu – publikacja Rutten-van Molken 2006 [30] (normy dla UK). W ramach analiz wrażliwości przetestowano średnie wartości z przeglądu Einardson 2015 (scenariusz U1 i scenariusz U2). W publikacjach Wacker 2016 (Assesing) [20], Miravittles 2014 [23], Lin 2014 [24] oraz Asukai 2012 [33] raportowano zbliżone wartości, w analizie wrażliwości przetestowano najwyższe z nich – raportowane w publikacjach Wacker 2016 oraz Wacker 2016 (Assesing...) (scenariusz U3).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawy użyteczności uwzględnione w analizie (Tabela 57).

Tabela 57.
Użyteczności stanów zdrowia – wartości w analizie

Wariant	Stan umiarkowany	Stan ciężki	Stan bardzo ciężki
Analiza podstawowa	0,787	0,750	0,647
Analiza wrażliwości I (scenariusz U1)	0,765	0,711	0,607
Analiza wrażliwości II (Wariant U2)	0,770	0,739	0,596
Analiza wrażliwości III (Wariant U3)	0,84	0,81	0,74

3.12.2. Spadek wartości QALY związany z zaostrzeniami i zapaleniem płuc

W oryginalnym modelu uwzględniono również spadki wartości QALY związane z występowaniem zaostrzeń lub zapaleniem płuc. W żadnej z odnalezionych publikacji nie raportowano takiego

parametru. W publikacjach pojawiały się spadki wartości użyteczności związane z wymienionymi zdarzeniami, jednak ze względu na strukturę modelu nie ma możliwości implementacji danych w takiej formie.

Ze względu na brak innych danych w niniejszej analizie wykorzystano wartości z oryginalnego modelu, na podstawie wytycznych NICE dotyczących leczenia POChP [15]. Zgodnie z oryginalnym modelem przyjęto, że spadek jakości życia związany z zapaleniem płuc jest porównywalny ze spadkiem jakości życia w przypadku wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia. W poniższej tabeli zestawiono wartości wykorzystane w analizie (Tabela 58).

Tabela 58.
Spadki wartości QALY – wartości w analizie

Zdarzenie	Spadek QALY
Umiarkowane zaostrzenie	-0,011
Ciężkie zaostrzenie	-0,020
Zapalenie płuc	-0,011

3.13. Koszty

3.13.1. Koszty Trelegy®

Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

W analizie przyjęto, że lek Trelegy® finansowany będzie w ramach wykazu otwartego w nowej odrębnej grupie limitowej. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [2] Trelegy® wykazuje przewagę nad dotychczas refundowanymi terapiami: BUD/FORM oraz UMEC/VI m.in. w zakresie poprawy czynności płuc oraz redukcji zaostrzeń. Biorąc pod uwagę powyższe, spełnione są ustawowe wymagania do utworzenia odrębnej grupy limitowej na podstawie art. 15. ust. 3. pkt 1 ustawy o refundacji leków [34]. Co więcej we wnioskowanym wskazaniu obecnie nie ma leków refundowanych o tej samej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania (w szczególności brak finansowania ze środków publicznych innych leków zawierających 3 substancje czynne w jednym inhalatorze tworzących kombinację ICS/LABA/LAMA) – oznacza to brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15. ust. 2 ustawy refundacyjnej [34] zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W związku z powyższym, wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej.

Cena leku

Cenę zbytu netto preparatu Trelegy® uzyskano od Zamawiającego i wynosi ona [REDACTED] dla opakowania zawierającego 30 inhalacji. Urzędowa cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% oraz marży hurtowej w wysokości 5%. Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011r. o refundacji leków [34], przyjęto, że preparat Trelegy® zostanie zakwalifikowany do poziomu odpłatności pacjenta [REDACTED]. Z uwagi na nieuleczalny charakter POChP lek przeznaczony będzie do stosowania dłużej niż 30 dni, zatem zgodnie z art. 14. ust. 1. rozpatrywana jest [REDACTED]

[REDACTED] Wysokość limitu finansowania jest równa wyliczonej cenie detalicznej, ze względu na utworzenie odrębnej grupy limitowej dla Trelegy®. Poszczególne kroki oszacowania ceny będą kształtować się w sposób przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Trelegy® - koszt preparatu

Nazwa	LDD* w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ
Trelegy®	30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Na podstawie wartości z powyższej tabeli oszacowano koszty dzienne a następnie roczne, które zostały wykorzystane w analizie.

Tabela 60.
Koszt Trelegy® - wartości uwzględnione w analizie

Koszt DDD - NFZ	Koszt DDD – NFZ +pacjent	Koszt roczny – NFZ ^a	Koszt roczny – NFZ + pacjent ^a
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

3.13.2. Schemat BDP/FORM/BGLY (preparat Trimbow®)

Jednym z uwzględnionych w niniejszej analizie komparatorów jest preparat Trimbow (BDP/FORM/BGLY). Nie jest on refundowany w Polsce ze środków publicznych. Cenę zbytu netto dla preparatu Trimbow® obliczono na podstawie ceny odnalezionnej w sieci Internet na portalu Right Breathe [36] oraz aktualnego kursu funta szterlinga. Uzyskana w ten sposób cena za opakowanie zawierające 30 LDD wynosi 214,98 zł. Następnie obliczono urzędową cenę zbytu i cenę hurtową brutto. W niniejszej analizie założono, że w przypadku refundacji tego preparatu w Polsce, znalazłby się on w tej samej grupie limitowej co lek Trelegy® i na tej podstawie obliczono odpłatność dla pacjenta oraz odpłatność NFZ. Oszacowane ceny zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Trimbow® - koszt preparatu

Wariant	DDD w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ
Analiza podstawowa	30	232,18 zł	243,79 zł	262,38 zł	254,82 zł	84,01 zł	178,37 zł

W poniższej tabeli obliczono cenę za DDD schematu BDP/FORM/BGLY oraz roczne koszty terapii.

Tabela 62.
BDP/FORM/BGLY – wartości w analizie

Liczba DDD w opakowaniu	Odpłatność NFZ za DDD	Odpłatność NFZ + pacjenta za DDD	Roczny koszt terapii – NFZ ^a	Roczny koszt terapii – NFZ + pacjent ^a
30	5,95 zł	8,75 zł	2 171,70 zł	3 194,48 zł

a) przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

3.13.3. Koszty komparatorów

W niniejszej analizie uwzględniono następujące komparatory:

- FP/SAL + TIO,
- FP/SAL + BGLY,
- BUD/FORM+TIO
- BPD/FORM + TIO,
- BUD/FORM,
- UMEC/VI.

3.13.3.1. Koszty komparatorów dostępnych w Polsce

W analizie podstawowej koszty poszczególnych substancji leczniczych oszacowano na podstawie danych sprzedażowych zaczerpniętych z portalu IKAR pro [37] (opierających się na danych NFZ i MZ, w tym na uchwale Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności za IV kwartał 2017 r. [38]). Na podstawie kwoty refundacji i odpłatności pacjenta oraz liczby sprzedanych opakowań w okresie styczeń – grudzień 2017 obliczono średnie koszty za 1 DDD dla każdego z preparatów poniesione odpowiednio przez NFZ i pacjenta. Zaletą takiego postępowania jest uwzględnienie rzeczywistych wydatków płatnika, w szczególności rzeczywistego udziału poszczególnych typów odpłatności (w przypadku grypy limitowej 201.2 leki wydawane są przy 2 do 3 typach odpłatności). W obliczeniach wzięto pod uwagę leki refundowane w POChP (nawet gdy nie posiadały one takiego wskazania w ChPL – dotyczy tylko dwóch preparatów) oraz tylko opakowania, w których dawka preparatu odpowiada lub jest wielokrotnością dawki stosowanej w POChP zgodnie z dawkowaniem omówionym w analizie wpływu na budżet. W przypadku nieuwzględnienia opakowań refundowanych w POChP, ale nieposiadających zarejestrowanego wskazania w tej jednostce chorobowej, oszacowana cena schematów zawierających połączenie FP/SAL zmieniłaby się

nieznacznie (spadek o około 0,02 zł za dawkę dobową). Uzyskane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Koszty preparatów uwzględnionych w analizie na podstawie danych sprzedażowych

Preparat	EAN	Kwota refundacji w 2017 r. [zł]	Odpłatność pacjenta za 2017 r. [zł]	Liczba opakowań	Liczba DDD w opakowaniu	Koszt NFZ za 1 DDD [zł]	Koszt pacjenta za 1 DDD [zł]
Beclometasone + Formoterol							
Fostex	590999005415 2	111 161 224	12 939 378	666 733	45	3,71	0,43
Budesonide + Formoterol							
Symbicort Turbuhaler	590999087302 9/5909990882 113	10 928 047	4 690 237	202 385	15	3,60	1,54
Bufomix Easyhaler	590999113746 5	1 076 137	250 297	19 951	15	3,60	0,84
Bufomix Easyhaler	590999113745 8	3 118 053	462 246	28 089	30	3,70	0,55
DuoResp Spiromax	590999113693 2	0	0	0	30	-	-
Symbicort Turbuhaler	590999087324 1/5909991079 314	37 120 942	6 946 386	340 379	30	3,64	0,68
Bufomix Easyhaler	590999113762 5	13 383 212	403 472	122 832	30	3,63	0,11
DuoResp Spiromax	590999113696 3	0	0	0	30	-	-
Fluticasone + Salmeterol							
SERETIDE DYSK 500	590999083262 0	6 358 184	3 004 527	57 200	30	3,71	1,75
SERETIDE 250*	590999090711 3	1 225 825	737 445	11 122	30	3,67	2,21
Asaris	590999103489 4	33 510 014	1 003 743	307 544	30	3,63	0,11
Salmex	590999103493 1	45 781 262	1 370 602	420 162	30	3,63	0,11
AirFluSal Forspiro	590999127495 5	4 362 478	132 848	41 348	30	3,52	0,11
Combaterol*	590672053468 7	2 172 654	64 157	19 950	30	3,63	0,11
Glycopyrronium bromide							
Seebri Breezhaler	590999100088 2	20 278 368	7 951 538	255 536	30	2,65	1,04

Preparat	EAN	Kwota refundacji w 2017 r. [zł]	Odpłatność pacjenta za 2017 r. [zł]	Liczba opakowań	Liczba DDD w opakowaniu	Koszt NFZ za 1 DDD [zł]	Koszt pacjenta za 1 DDD [zł]
Tiotropium bromide							
Spiriva	590999098511 1	45 119 287	9 891 848	448 318	30	3,35	0,74
Spiriva	590999098512 8	5 901 721	1 437 856	59 752	30	3,29	0,80
Spiriva Respimat	590999073583 9	7 210 076	3 398 338	89 790	30	2,68	1,26
Braltus	590999129954 5	13 669 731	1 482 722	142 230	30	3,20	0,35
Srivasso	590999125400 1	1 837 426	242 138	20 345	30	3,01	0,40
Srivasso	590999125399 8	3 616 643	389 640	39 182	30	3,08	0,33
Umeclidinium+ Vilanterol							
Anoro	590999110898 4	4 100 551	1 825 723	28 920	30	4,73	2,10

*Preparaty refundowane w ramach POChP nie mające wskazania w POChP w ChPL [39, 40]

Na podstawie ceny za DDD oraz liczby sprzedanych opakowań oszacowano średnie koszty za 1 DDD każdej substancji (Tabela 64).

Tabela 64.
Średni koszt 1 DDD każdej z uwzględnionych substancji czynnych na podstawie danych sprzedażowych

Substancja	Odpłatność NFZ	Odpłatność pacjenta
Beclometasone + Formoterol	3,71 zł	0,43 zł
Budesonide + Formoterol	3,63 zł	0,71 zł
Fluticasone + Salmeterol	3,63 zł	0,25 zł
Glycopyrronium bromide	2,65 zł	1,04 zł
Tiotropium bromide	3,22 zł	0,70 zł
Umeclidinium+ Vilanterol	4,73 zł	2,10 zł

Oprócz wariantu podstawowego w analizie uwzględniono dodatkowo dwa scenariusze w ramach analizy wrażliwości, w których rozważono ceny urzędowe zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018* [41].

Każdy z analizowanych leków posiada co najmniej dwie ceny określone przez typ dopłaty pacjenta – 30% oraz 75+, czyli lek za darmo dla pacjentów powyżej 75 roku życia. W przypadku substancji tiotropium bromide dodatkowo dopłata pacjenta może być ryczałtowa. Dane NFZ nie raportują jaka liczba opakowań sprzedawana jest zgodnie z danym typem odpłatności, więc nie ma możliwości obliczenia średniej ceny uwzględniającej wszystkie typy odpłatności. Dlatego w analizie rozważono

dwa warianty. W I wariantcie uwzględniono wszystkie możliwe dopłaty pacjenta w zależności od typu refundacji i na ich podstawie policzono średnią dopłatę pacjenta. W II wariantcie nie uwzględniono refundacji w ramach programu 75+, a więc dopłata pacjenta była równa średniej z kwot dopłat, obejmujących pozostałe typy odpłatności danego opakowania leku (30%, ryczałt). Następnie na podstawie policzonych średnich i liczby DDD w każdym opakowaniu obliczono cenę za DDD dla pacjenta i dla NFZ (Tabela 65).

Tabela 65.
Koszty preparatów uwzględnionych w analizie – Obwieszczenie Ministra Zdrowia [41]

Nazwa	EAN	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta ^a	Koszt pacjenta za 1 DDD		Koszt NFZ za 1 DDD	
				Wariant I	Wariant II	Wariant I	Wariant II
Beclometasone + Formoterol							
Fostex	5909990054152	181,22	20,29 0,00	0,23 zł	0,45 zł	3,80 zł	3,58 zł
Budesonide + Formoterol							
Symbicort Turbuhaler	5909990873029/5 909990882113	76,86	24,82 0,00	0,83 zł	1,65 zł	4,30 zł	3,47 zł
Bufomix Easyhaler	5909991137465	66,23	14,19 0,00	0,47 zł	0,95 zł	3,94 zł	3,47 zł
Bufomix Easyhaler	5909991137458	127,18	19,9 0,00	0,33 zł	0,66 zł	3,91 zł	3,58 zł
DuoResp Spiromax	5909991136932	127,18	19,9 0,00	0,33 zł	0,66 zł	3,91 zł	3,58 zł
Symbicort Turbuhaler	5909990873241/5 909991079314	129,3	21,6 0,00	0,36 zł	0,72 zł	3,95 zł	3,59 zł
Bufomix Easyhaler	5909991137625	112,17	4,47 0,00	0,07 zł	0,15 zł	3,66 zł	3,59 zł
DuoResp Spiromax	5909991136963	112,17	4,47 0,00	0,07 zł	0,15 zł	3,66 zł	3,59 zł
Fluticasone + Salmeterol							
SERETIDE DYSK 500	5909990832620	163,41	55,71 0,00	0,93 zł	1,86 zł	4,52 zł	3,59 zł
SERETIDE 250	5909990907113	176,29	68,59 0,00	1,14 zł	2,29 zł	4,73 zł	3,59 zł
Asaris	5909991034894	112,15	4,45 0,00	0,07 zł	0,15 zł	3,66 zł	3,59 zł
Salmex	5909991034931	110,9	3,2 0,00	0,05 zł	0,11 zł	3,64 zł	3,59 zł
AirFluSal Forspiro	5909991274955	108,64	3,2 0,00	0,05 zł	0,11 zł	3,57 zł	3,51 zł
Combaterol	5906720534687	112,04	4,34 0,00	0,07 zł	0,14 zł	3,66 zł	3,59 zł
Glycopyrronium bromide							
Seebri Breezhaler	5909991000882	128,38	56,59 0,00	0,89 zł	1,78 zł	3,39 zł	2,50 zł
Tiotropium bromide							
Spiriva	5909990985111	138,81	39,45 0,00 67,02	1,18 zł	1,77 zł	3,44 zł	2,85 zł

Nazwa	EAN	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta ^a	Koszt pacjenta za 1 DDD		Koszt NFZ za 1 DDD	
				Wariant I	Wariant II	Wariant I	Wariant II
Spiriva	5909990985128	144,43	45,07 0,00 72,64	1,31 zł	1,96 zł	3,51 zł	2,85 zł
Spiriva Respimat	5909990735839	139,99	68,20 0,00	1,14 zł	2,27 zł	3,53 zł	2,39 zł
Braltus	5909991299545	102,56	3,20 0,00 30,77	0,38 zł	0,57 zł	3,04 zł	2,85 zł
Srivasso	5909991254001	102,56	3,20 0,00 30,77	0,38 zł	0,57 zł	3,04 zł	2,85 zł
Srivasso	5909991253998	102,56	3,20 0,00 30,77	0,38 zł	0,57 zł	3,04 zł	2,85 zł
Umeclidinium + Vilanterol							
Anoro	5909991108984	204,39	64,56 0,00	1,08 zł	2,15 zł	5,74 zł	4,66 zł

a) ryczałt | 75+ | 30%

Na podstawie obliczonych cen za 1 DDD oraz liczby sprzedanych opakowań oszacowano średnie koszty za 1 DDD każdej substancji w obu wariantach (Tabela 66).

Tabela 66.
Średni koszt 1 DDD dla każdej z analizowanych substancji – dane z obwieszczenia

Substancja	Wariant I		Wariant II	
	Dopłata pacjenta za DDD	Dopłata NFZ za DDD	Dopłata pacjenta za DDD	Dopłata NFZ za DDD
Beclometasone + Formoterol	0,23 zł	3,80 zł	0,45 zł	3,58 zł
Budesonide + Formoterol	0,38 zł	3,95 zł	0,76 zł	3,57 zł
Fluticasone + Salmeterol	0,13 zł	3,72 zł	0,27 zł	3,59 zł
Glycopyrronium bromide	0,89 zł	3,39 zł	1,78 zł	2,50 zł
Tiotropium bromide	0,98 zł	3,36 zł	1,54 zł	2,80 zł
Umeclidinium + Vilanterol	1,08 zł	5,74 zł	2,15 zł	4,66 zł

3.13.3.2. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty każdego ze schematów z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent za 1 DDD (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszty poszczególnych schematów z 1 DDD

Schemat	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości I		Analiza wrażliwości II	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
FP/SAL+TIO	6,86 zł	7,80 zł	7,08 zł	8,19 zł	6,39 zł	8,19 zł
BDP/FORM+TIO	6,93 zł	8,06 zł	7,16 zł	8,37 zł	6,38 zł	8,37 zł
FP/SAL+BGLY	6,28 zł	7,56 zł	7,11 zł	8,13 zł	6,09 zł	8,13 zł

Schemat	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości I		Analiza wrażliwości II	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
BUD/FORM+TIO	6,86 zł	8,26 zł	7,30 zł	8,67 zł	6,37 zł	8,67 zł
BUD/FORM	3,63 zł	4,34 zł	3,95 zł	4,33 zł	3,57 zł	4,33 zł
UMEC/VI	4,73 zł	6,83 zł	5,74 zł	6,81 zł	4,66 zł	6,81 zł

3.13.4. Koszty stanów zdrowia

W analizie rozważono następujące stany zdrowia:

- umiarkowana postać POChP,
- ciężka postać POChP,
- bardzo ciężka postać POChP.

Przyjęto, że na koszt danego stanu zdrowia składa się koszt hospitalizacji oraz koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS).

3.13.4.1. Hospitalizacja

Średni koszt hospitalizacji przypadający na jednego pacjenta w zależności od stadium zaawansowania POChP oszacowano na podstawie danych raportowanych w publikacji Nowak 2017 [42] oraz statystyk JGP [43].

Dane w badaniu Nowak 2017 [42] uzyskano na podstawie kwestionariuszy wypełnionych przez 298 lekarzy. Łącznie otrzymano dane dotyczące 2756 pacjentów. W publikacji podano informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy odbyli leczenie szpitalne oraz średnią liczbę hospitalizacji. Wszystkie dane wyszczególniono z uwzględnieniem podziału na lekką, umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką postać choroby. Raportowane wartości wykorzystane w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Odsetek hospitalizowanych pacjentów i liczba odbytych hospitalizacji – dane z publikacji Nowak 2017 [42]

Postać POChP	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów hospitalizowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy	Średnia liczba odbytych hospitalizacji
umiarkowana	1570	22,9%	1,3
ciężka	714	50,8%	1,7
bardzo ciężka	82	59,7%	2

Na podstawie powyższych danych obliczono średnią liczbę hospitalizacji przypadającą w roku na jednego pacjenta (Tabela 69).

Tabela 69.

Średnia wartość hospitalizacji przypadająca na pacjenta w ciągu roku – wyniki na podstawie publikacji Nowak 2017 [42]

Postać POChP	Średnia liczba hospitalizacji na pacjenta
umiarkowana	0,2977
ciężka	0,8636
bardzo ciężka	1,194

Średni koszt hospitalizacji uzyskano ze statystyk JGP: D46 – POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego [43]. Według danych opublikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia na 2016 rok jest on równy 2063,34 zł.

W oparciu o powyższe dane oszacowano średni koszt hospitalizacji jednego pacjenta z POChP za 1 rok. Otrzymane wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 70).

Tabela 70.

Średni koszt hospitalizacji przypadający na 1 pacjenta w ciągu roku – wartości wykorzystane w analizie

Postać POChP	Koszt hospitalizacji jednego pacjenta
umiarkowana	614,26 zł
ciężka	1781,90 zł
bardzo ciężka	2463,63 zł

3.13.4.2. Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna

Podobnie jak dla hospitalizacji, dane potrzebne do oszacowania kosztów związanych z ambulatoryjną opieką specjalistyczną zaczerpnięto z publikacji Nowak 2017 [42]. W badaniu raportowano dane dotyczące częstości wizyt kontrolnych odbywanych przez pacjentów z POChP u pneumologa. Wartości wykorzystane w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 71).

Tabela 71.

Liczba wizyt u pneumologa z uwzględnieniem ich częstości – dane z publikacji Nowak 2017 [42]

Postać POChP	Liczba pacjentów	Liczba odbytych wizyt			
		Co pół roku	Raz w roku	Raz na dwa lata	Rzadziej
umiarkowana	1551	785	314	117	335
ciężka	700	440	113	58	89
bardzo ciężka	83	69	6	3	5

Na podstawie danych zaprezentowanych w tabeli w pierwszej kolejności przeskalowano liczbę wszystkich wizyt na okres jednego roku, a następnie obliczono liczbę wizyt w ciągu roku przypadającą

na 1 pacjenta. W obliczeniach, w przypadku odbywania wizyt rzadziej niż na dwa lata przyjęto, czynnik skalujący równy 0,25. Otrzymane wartości zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 72).

Tabela 72.
Liczba wizyt u pneumologa z uwzględnieniem ich częstości – wartości przeskalowane na okres 1 roku

Postać POChP	Liczba pacjentów	Liczba wizyt odbytych w ciągu roku					Liczba wizyt przypadających na pacjenta
		Co pół roku	Raz w roku	Raz na dwa lata	Rzadziej	Razem	
umiarkowana	1551	1570	314	58,5	83,75	2026,25	1,3
ciężka	700	880	113	29	22,25	1044,25	1,5
bardzo ciężka	83	138	6	1,5	1,25	146,75	1,8

Koszt jednej wizyty w ramach AOS obliczono na podstawie Zarządzenia Nr 62/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Wartości wykorzystane w analizie zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 73).

Tabela 73.
Koszt wizyty ambulatoryjnej

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty
5.30.00.0000013	W13 – Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	1 zł	121 zł

Finalny roczny koszt wizyty ambulatoryjnej obliczony na podstawie zebranych danych z uwzględnieniem podziału na stopień zaawansowania choroby zaprezentowano poniżej (Tabela 74).

Tabela 74.
Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych przypadający na pacjenta

Postać POChP	Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych na pacjenta
umiarkowana	158,08 zł
ciężka	180,51 zł
bardzo ciężka	213,94 zł

3.13.4.3. Podsumowanie

Koszty stanów zdrowia oszacowano w ramach analizy podstawowej jako suma rocznego kosztu hospitalizacji oraz rocznego kosztu wizyt ambulatoryjnych. Nie można wykluczyć, że hospitalizacje uwzględnione w publikacji Nowak 2017 obejmowały również hospitalizacje z powodu ciężkich zaostrzeń POChP, zatem istnieje możliwość, że koszt leczenia ciężkiego zaostrzenia uwzględniany jest podwójnie (osobno oszacowane i wycenione jest występowanie zaostrzeń dla poszczególnych

interwencji). Dlatego w ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym uwzględniono tylko roczny koszt wizyt ambulatoryjnych. Wartości uwzględnione w analizie zestawiono poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.
Roczny koszt stanów zdrowia – wartości w analizie

Stadium zaawansowania POChP	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
umiarkowana	772,33 zł	158,08 zł
ciężka	1 962,41 zł	180,51 zł
bardzo ciężka	2 677,56 zł	213,94 zł

3.13.5. Koszty leczenia zaostrzeń

Koszty leczenia zaostrzeń POChP oszacowano na podstawie publikacji odnalezionych w ramach niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu. Zostało ono oparte o słowa kluczowe dla analizowanego problemu z uwzględnieniem zawężenia do populacji polskiej. Do analizy włączono 4 publikacje (Jahnz-Różyk 2008 [44], Jahnz-Różyk 2009 [45], Jahnz-Różyk 2011 [46], Bandurska 2017 [47]). W analizie przyjęto, że koszt leczenia umiarkowanego zaostrzenia jest równoważny leczeniu zaostrzeń w ramach opieki ambulatoryjnej. Natomiast koszt hospitalizacji został uwzględniony jako koszt leczenia zaostrzeń klasyfikowanych jako ciężkie.

W badaniu Jahnz-Różyk 2008 [44] uwzględniono wyniki dla pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaostrzeniami POChP. Badanie zostało przeprowadzone wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie (34 osoby) oraz hospitalizowanych w klinice chorób płuc (39 osób). Stopień ciężkości POChP oceniono wg wytycznych GOLD, natomiast zaostrzenia wg kryteriów Anthonisena.

W artykule Jahnz-Różyk 2009 [45] opisano badanie, do którego włączono 196 pacjentów, wśród których 88 było leczonych w warunkach szpitalnych, natomiast 108 w warunkach ambulatoryjnych. Badanie było prowadzone w 5 szpitalach o różnym stopniu referencyjności i w 8 poradniach pneumonologicznych na terenie całego kraju od lipca do listopada 2007 roku. Publikacja Jahnz-Różyk 2009 [45] jest kontynuacją badania opisanego w artykule Jahnz-Różyk 2008 [44].

W badaniu opisanym w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [46] udział wzięło 108 pacjentów (69 mężczyzn i 39 kobiet). Celem badania była ocena kosztów bezpośrednich związanych z leczeniem POChP. W badaniu wykorzystano dane pacjentów z 8 poradni specjalistycznych i 5 szpitali klinicznych leczonych w latach 2007-2008. Na podstawie zebranych danych został obliczony średni koszt zaostrzeń z uwzględnieniem podziału na pacjentów leczonych ambulatoryjnie i hospitalizowanych.

W publikacji Bandurska 2017 [47] do badania włączono 154 pacjentów z zaawansowaną POChP. Łączny czas badania (1 rok) został podzielony na dwa okresy: przed wprowadzeniem opieki zintegrowanej (IC, ang. *integrated care*) i po jej wprowadzeniu. Dane dotyczące kosztów leczenia

obejmowały okres od września 2012 roku do końca czerwca 2014 roku i zostały podzielone na 3 kategorie: koszty ogólne (wszystkie procedury medyczne wykonane na rzecz pacjenta), koszty związane z POChP (procedury medyczne wykonywane z powodu POChP i innych chorób układu oddechowego) oraz koszty związane z wystąpieniem zaostrzeń.

Ze szczegółowej analizy danych przedstawionych w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [46] wynika, że w raportowanych kosztach zaostrzenia POChP u pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych jest prawdopodobnie błąd. Na etapie kalkulacji kosztów zaobserwowano niespójność, ponieważ koszty badań diagnostycznych oraz wizyt lekarskich nie sumują się do wartości podanej jako koszty zaostrzenia POChP. Ponadto iloczyn liczby zaostrzeń uwzględnionej w badaniu i koszt jednego zaostrzenia różni się od całkowitego kosztu zaostrzenia przypadającego na jednego pacjenta. Od autora publikacji nie uzyskano bardziej szczegółowych informacji, dlatego dane zawarte w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [46] uwzględniono w analizie wrażliwości.

Finalnie koszt leczenia zaostrzeń POChP wyznaczono na podstawie danych zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [45]. Dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie uwzględniono koszty dwóch wizyt specjalistycznych, koszty leków (stosowanych z powodu wystąpienia zaostrzenia choroby i wystąpienia chorób współistniejących), a także koszty badań dodatkowych. W przypadku pacjentów wymagających hospitalizacji oszacowano również koszt jednej doby hospitalizacji i tlenoterapii.

Koszty związane z leczeniem zaostrzeń POChP zawarte w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [45] przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 76).

Tabela 76.
Koszty leczenia zaostrzeń POChP na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2009 [45]

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

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

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

Dane raportowane w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [45] zbierane były w roku 2007, wobec tego zostały one przeskalowane na lata 2008-2017 za pomocą stopy inflacji CPI (*Consumer Price Index* – indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych).

Przeskalowane dane wykorzystane w analizie zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 77).

Tabela 77.

Koszty leczenia zaostrzeń POChP (przeskalowany z wykorzystaniem wskaźnika CPI) – wartość w analizie podstawowej

Kategoria kosztowa	Szpital			Ambulatorium		
	Średnia	CI-	CI+	Średnia	CI-	CI+
Antybiotykoterapia	282,58 zł	158,21 zł	406,82 zł	45,74 zł	38,95 zł	52,66 zł
Steroidoterapia ogólnoustrojowa	83,60 zł	56,54 zł	110,65 zł	2,55 zł	1,82 zł	3,28 zł
Mukolityki ogólnoustrojowe	16,74 zł	7,77 zł	25,60 zł	14,68 zł	12,38 zł	17,11 zł
Ksantyny	25,60 zł	11,53 zł	39,55 zł	8,86 zł	7,77 zł	9,95 zł
Leki podawane w nebulizacji	71,95 zł	55,33 zł	88,69 zł	44,65 zł	30,09 zł	59,33 zł
Leki podawane w inhalatorach MDI i DPI	66,73 zł	49,87 zł	83,60 zł	142,56 zł	123,76 zł	161,37 zł
Tlenoterapia	569,04 zł	412,77 zł	726,89 zł	nie podawano	nie podawano	nie podawano
Leki zlecone z powodu schorzeń współistniejących	17,96 zł	7,04 zł	28,76 zł	26,09 zł	20,14 zł	31,91 zł
Inne koszty	5 597,34 zł			350,77 zł		
Bezpośredni koszt całkowity	6 731,54 zł	5 512,04 zł	7 889,27 zł	635,89 zł	526,94 zł	744,97 zł

W jednym z wariantów analizy wrażliwości przetestowano również wartości na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2011 [46]. Dane przedstawione w publikacji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 78).

Tabela 78.

Koszt leczenia zaostrzeń POChP na podstawie Jahnz-Różyk 2011 [46]

Kategoria kosztowa	Średni koszt
Zaostrzenia leczone w ambulatorium	
Liczba zaostrzeń/rok	1,27
Koszt leków i testów diagnostycznych	320,44 zł
Koszt wizyt lekarskich	100,71 zł
Koszt jednego zaostrzenia	421,15 zł
Całkowity koszt zaostrzenia (pacjent/rok)	534,86 zł
Zaostrzenia leczone w szpitalu	
Liczba zaostrzeń	0,24
Koszt jednego zaostrzenia	4 871,55 zł
Całkowity koszt zaostrzenia (pacjent/rok)^a	1 169,172 zł

a) obliczenia własne jako iloczyn liczby zaostrzeń i kosztu jednego zaostrzenia

Koszt zaostreń obliczony na podstawie danych zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2011 [46] przeskalowano wskaźnikiem CPI na lata 2011-2017. Finalne wartości uwzględnione w jednym ze scenariuszów analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 79).

Tabela 79.

Koszt leczenia zaostreń na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2011 (przeskalowany z wykorzystaniem wskaźnika CPI) – analiza wrażliwości

Kategoria kosztowa	Średni koszt
Zaostrzenie leczone w ambulatorium	586,48 zł
Zaostrzenie leczone w szpitalu	1 282,01 zł

W kolejnym wariantcie analizy wrażliwości rozważono dane raportowane w publikacji Bandurska 2017 [47]. Spośród 154 pacjentów włączonych do badania dla 65 odnotowano koszty związane z wystąpieniem zaostreń POChP. Dane zamieszczone w publikacji przedstawiono poniżej (Tabela 80).

Tabela 80.

Koszt leczenia zaostreń POChP raportowany w publikacji Bandurska 2017

Kategoria kosztowa	Średni koszt
Zaostrzenie POChP	1 571,58 zł

Koszty przedstawione powyżej zostały przeskalowane wskaźnikiem CPI na okres 2016-2017 (Tabela 81).

Tabela 81.

Koszt leczenia zaostreń POChP raportowany w publikacji Bandurska 2017 [47] (przeskalowany z wykorzystaniem wskaźnika CPI) – analiza wrażliwości

Kategoria kosztowa	Średni koszt
Zaostrzenie POChP	1 593,38 zł

Powyższe dane zostały zakwalifikowane jako koszty związane z wystąpieniem ciężkich zaostreń. W omawianym wariantcie jako koszt wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia przyjęto dane raportowane w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [45], które zostały wyszczególnione wyżej (Tabela 76). Tak, jak zostało to wcześniej przyjęte jako koszt leczenia umiarkowanego zaostrzenia przyjęto leczenie w ramach opieki ambulatoryjnej.

3.13.5.1. Podsumowanie

Finalnie w analizie podstawowej uwzględniono koszty uzyskane na podstawie danych zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2009 [45], natomiast do analizy wrażliwości zakwalifikowano publikację

Jahnz-Różyk 2011 [46] oraz Bandurska 2017 [47]. Wartości wykorzystane w każdym ze scenariuszów zaprezentowano poniżej (Tabela 82).

Tabela 82.
Koszty leczenia zaostrzeń – podsumowanie

Wariant	Koszt		Źródło
	Ciężkie zaostrzenie	Umiarkowane zaostrzenie	
Analiza podstawowa	6 731,54 zł	635,89 zł	Jahnz-Różyk 2009 [45]
Analiza wrażliwości I	1 282,01 zł	586,48 zł	Jahnz-Różyk 2011 [46]
Analiza wrażliwości II	1 593,39 zł	635,89 zł	Bandurska 2017 [47]; Jahnz-Różyk 2009 [45]

3.13.6. Koszty leczenia powikłań POChP – zapalenie płuc

W analizie przyjęto, że koszt zapalenia płuc oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji dla grupy JGP D46 – POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego. Wykorzystane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 83).

Tabela 83.
Średni koszt leczenia zapalenia płuc – wartość w analizie

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
D47 – POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego	71 695	2 063,34 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego.
- Model składa się z dwóch części: wstępny modelu oparty o wyniki analizy klinicznej oraz model Markowa.
- W analizie zastosowano korektę połowy cyklu.
- Analizę przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego oraz łącznej płatnika publicznego i pacjenta.
- W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki (Trelegy®, komparatory), koszty leczenia po przerwaniu terapii, koszty stanów zdrowia, koszty leczenia zaostrzeń oraz koszty leczenia zapalenia płuc.
- Użyteczności stanów zdrowia oraz spadki wartości QALY związane z zaostrzeniami zaczerpnięto z tych samych źródeł danych, co w oryginalnym modelu (publikacja Rutten-van Molken 2006 [30] oraz wytyczne NICE [15]).

Wstępny model:

- Wstępny model obejmuje okres 52 tygodni.
- Długość wstępnego modelu została podzielona na dwa przedziały 0-24 tygodnie oraz 25-52 tygodnie ze względu na dostępne dane kliniczne dotyczące średniej zmiany wartości należytnej FEV1.
- Przyjęto, że wyniki analizy klinicznej dotyczące średniej zmiany wartości należytnej FEV1 raportowane dla 12 tyg. okresu leczenia są równoważne efektem leczenia w okresie 24 tygodni.
- Po 24 tygodniach leczenia pacjenci znajdują się w stanach zdrowia określonych zgodnie ze zmianami wartości należytnej FEV1 raportowanej w analizie klinicznej. W przypadku schematów, dla których nie ma danych odnośnie do tego parametru dla okresu leczenia 0-24 tygodnie (tj. BDP/FORM/BGLY, BDP/FORM+TIO oraz UMEC/VI) założono, że nie ma różnic w skuteczności między tymi komparatorami a interwencją (rozkład na stadia zaawansowania dla tych komparatorów taki sam jak dla Trelegy®).
- Po 52 tygodniach leczenia pacjenci znajdują się w stanach zdrowia określonych zgodnie ze zmianami wartości należytnej FEV1 raportowanej w analizie klinicznej. W przypadku schematów, dla których nie ma danych odnośnie do tego parametru po 52 tygodniach leczenia założono, że w okresie 0-24 tygodnie pacjenci przechodzą zgodnie ze zmianą wartością należytą FEV1 dla tego okresu, a następnie w czasie 25-25 tygodnie przechodzą między stanami zgodnie z macierzą przejść oszacowaną dla okresu 28 tygodni.
- Założono, że w okresie 0-24 tygodnie pacjenci nie umierają, zgony następują w okresie 25-52 tygodnie.

- Częstość zapalenia płuc oraz prawdopodobieństwo przerwania leczenia dla każdej z interwencji oszacowano zgodnie z wynikami analizy klinicznej.
- We wstępnym modelu wykorzystano średnia roczną liczbę zaostrzeń (AER) zgodnie z wynikami analizy klinicznej [2] oraz badaniem FULFIL [8] i IMPACT [9].

Model Markowa:

- Długość cyklu w modelu Markowa wynosi 1 rok.
- W obliczeniach uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (reprezentowany przez okres symulacji trwający do osiągnięcia przez kohortę 100. roku życia).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%. W analizie wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów i efektów klinicznych.
- Częstość zapalenia płuc oraz prawdopodobieństwo przerwania leczenia dla każdej z interwencji oszacowano zgodnie z wynikami analizy klinicznej (tak samo jak w modelu wstępnym).
- Prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów zaawansowania choroby wyznaczono w oparciu o roczny spadek wartości należnej FEV1 u chorych na POChP, określony na podstawie badania TORCH.
- Bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia wyznaczono w oparciu o model regresji z wykorzystaniem wyników badania TORCH.
- Ryzyko zgonu oszacowano na podstawie publikacji Afonso 2011 [12], tablic trwania życia [13] oraz danych GUS [14].

4.2. Zasada działania

W celu przeprowadzenia analizy dokonano adaptacji modelu dostarczonego przez Zamawiającego. Model składa się z dwóch części: wstępnego modelu opartego o wyniki analizy klinicznej oraz modelu Markowa z cyklem o długości 1 roku i dożywotnim horyzontem czasowym.

Symulacja w początkowym modelu rozpoczyna się poprzez przypisanie pacjentów do konkretnego stadium zaawansowania POChP (ciężkie lub umiarkowane). Następnie zgodnie z wynikami analizy klinicznej oraz przyjętymi założeniami określane jest stadium POChP po 24 tygodniach a następnie po 52 tygodniach leczenia. W tym okresie pacjent może doświadczyć zaostrzeń, zapalenia płuc, umrzeć lub przerwać leczenie.

Zgodnie z rozkładem pacjentów pod koniec wstępnego modelu oraz z uwzględnieniem wystąpienia zaostrzeń lub braku zaostrzeń we wstępnym modelu oszacowany jest rozkład pacjentów na początku modelu Markowa. Następnie w każdym kolejnym cyklu, zgodnie z oszacowanymi prawdopodobieństwami pacjenci pozostają w danym stanie lub przechodzą do cięższych stanów POChP lub/oraz doświadczają zaostrzeń. Z każdego stanu możliwe jest przejście do stanu zgonu.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 84).

Tabela 84.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Model structure	Prezentacja graficzna struktury modelu zaimplementowanego w analizie.
User	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu, przywrócenie wartości domyślnych oraz przeprowadzenie analizy deterministycznej oraz probabilistycznej.
Developer	Arkusz wyświetlający opcje parametrów i wybrane w analizie wartości.
Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA	Arkusz z obliczeniami analizy probabilistycznej.
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Clinical parameters	Zestawienie parametrów klinicznych uwzględnionych w analizie.
Trial results	Wstępny model analizy.
Risk Equations – FEV1	Arkusz, w którym oszacowano roczne spadki wartości FEV 1 na podstawie publikacji TORCH.
FEV1 Trajectories	Arkusz, w którym oszacowano roczne prawdopodobieństwa przechodzenia do cięższych stanów POChP.
Life tables	Arkusz, w którym oszacowano prawdopodobieństwo zgonu z powodu innego niż POChP na podstawie tablic trwania życia oraz danych GUS.
Risk Equations – Exacerbations	Arkusz, w którym oszacowano roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia w zależności od stadium POChP.
Transition probabilities	Macierz przejścia między stanami.
HCRU & Costs	Zestawienie danych kosztowych wykorzystane w analizie.
HRQoL	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia.
Trace – FF UMEC VI	Arkusz obliczeniowy dla kohorty leczonej Trelegy®.
Trace – FPSALTIO	Arkusz obliczeniowy dla kohorty leczonej FP/SAL + TIO.
Trace – BUDFORMTIO	Arkusz obliczeniowy dla kohorty leczonej BUD/FORM + TIO.
Trace – BDPFORMBGLY	Arkusz obliczeniowy dla kohorty leczonej BDP/FORM/BGLY.
Trace – FPSALBGLY	Arkusz obliczeniowy dla kohorty leczonej FP/SAL + BGLY.
Trace – BUDFORM	Arkusz obliczeniowy dla kohorty leczonej BUD/FORM.
Trace – BDPFORMTIO	Arkusz obliczeniowy dla kohorty leczonej BDP/FORM + TIO.
Trace – UMECVI	Arkusz obliczeniowy dla kohorty leczonej UMEC/VI.

Arkusz	Charakterystyka
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.

Arkusz *User*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 7 sekcji, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *Cost* – umożliwia zmianę danych kosztowych.
- *Utility* – umożliwia zmianę wartości użyteczności.
- *Decision-maker parameters* – umożliwia ustalenie wartości parametrów, takich jak horyzont czasowy analizy, próg opłacalności dla QALY oraz stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych.
- *Other data* – umożliwia wybór źródła danych, na podstawie których określana jest wartość parametru *compliance*.
- *Trial results* – umożliwia wstalenie wartości parametrów wykorzystywanych we wstępnym modelu.
- *Resource use* – umożliwia wybór opcji odnośnie do przerywania leczenia (uwzględnienie/brak uwzględnienia) zarówno we wstępnym modelu, jak i w modelu Markowa.

5. WYNIKI

5.1. Wyniki kliniczne

FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła [REDACTED] QALY dla FF/UMEC/VI oraz [REDACTED] QALY dla schematu FP/SAL+TIO. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a FP/SAL+TIO wynosi [REDACTED] QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano FF/UMEC/VI wynosi [REDACTED] lat, a w przypadku schematu FP/SAL+TIO – [REDACTED] lat. Różnica wynosi [REDACTED] roku na korzyść Trelegy® (Tabela 85).

Tabela 85.
Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO

Efekt	FF/UMEC/VI [CI95%]	FP/SAL+ TIO [CI95%]	FF/UMEC/VI vs. FP/SAL + TIO [CI95%]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła [REDACTED] QALY dla FF/UMEC/VI oraz [REDACTED] QALY dla schematu BUD/FORM+TIO. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a BUD/FORM+TIO wynosi [REDACTED] QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano FF/UMEC/VI wynosi [REDACTED] lat, a w przypadku schematu BUD/FORM+TIO – [REDACTED] lat. Różnica wynosi [REDACTED] roku na korzyść Trelegy® (Tabela 86).

Tabela 86.
Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO

Efekt	FF/UMEC/VI [CI95%]	BUD/FORM+TIO [CI95%]	FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO [CI95%]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła [REDACTED] QALY dla FF/UMEC/VI oraz [REDACTED] QALY dla schematu BDP/FORM/BGLY. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a BDP/FORM/BGLY wynosi [REDACTED] QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano FF/UMEC/VI wynosi [REDACTED] lat, a w

przypadku schematu BDP/FORM/BGLY – [REDACTED] lat. Różnica wynosi [REDACTED] roku na korzyść Trelegy® (Tabela 87).

Tabela 87.
Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY

Efekt	FF/UMEC/VI [CI95%]	BDP/FORM/BGLY [CI95%]	FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY [CI95%]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła [REDACTED] QALY dla FF/UMEC/VI oraz [REDACTED] QALY dla schematu FP/SAL+BGLY. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a FP/SAL+BGLY wynosi [REDACTED] QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano FF/UMEC/VI wynosi [REDACTED] lat, a w przypadku schematu FP/SAL+BGLY – [REDACTED] lat. Różnica wynosi [REDACTED] roku na korzyść Trelegy® (Tabela 88).

Tabela 88.
Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY

Efekt	FF/UMEC/VI [CI95%]	FP/SAL+BGLY [CI95%]	FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY [CI95%]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła [REDACTED] QALY dla FF/UMEC/VI oraz [REDACTED] QALY dla schematu BUD/FORM. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a BUD/FORM wynosi [REDACTED] QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano FF/UMEC/VI wynosi [REDACTED] lat, a w przypadku schematu BUD/FORM – [REDACTED] lat. Różnica wynosi [REDACTED] roku na korzyść Trelegy® (Tabela 89).

Tabela 89.
Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM

Efekt	FF/UMEC/VI [CI95%]	BUD/FORM [CI95%]	FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM [CI95%]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła [REDACTED] QALY dla FF/UMEC/VI oraz [REDACTED] QALY dla schematu BDP/FORM+TIO. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a BDP/FORM+TIO wynosi [REDACTED] QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano FF/UMEC/VI wynosi [REDACTED] lat, a w przypadku schematu BDP/FORM+TIO – [REDACTED] lat. Różnica wynosi [REDACTED] roku na korzyść Trelegy® (Tabela 90).

Tabela 90.
Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO

Efekt	FF/UMEC/VI [CI95%]	BDP/FORM+TIO [CI95%]	FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO [CI95%]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła [REDACTED] QALY dla FF/UMEC/VI oraz [REDACTED] QALY dla schematu UMEC/VI. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a UMEC/VI wynosi [REDACTED] QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano FF/UMEC/VI wynosi [REDACTED] lat, a w przypadku schematu UMEC/VI – [REDACTED] lat. Różnica wynosi [REDACTED] roku na korzyść Trelegy® (Tabela 91Tabela 85).

Tabela 91.
Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Efekt	FF/UMEC/VI [CI95%]	UMEC/VI [CI95%]	FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI [CI95%]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2. Wyniki ekonomiczne

5.2.1. Wydatki płatnika publicznego

5.2.1.1. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł [REDACTED] natomiast w przypadku schematu FP/SAL+TIO [REDACTED]. Różnica całkowitych kosztów wyniosła [REDACTED] (Tabela 92).

Terapia FF/UMEC/VI w porównaniu ze schematem FP/SAL+TIO jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym

wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast FP/SAL+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Terapia FF/UMEC/VI w porównaniu ze schematem FP/SAL+TIO jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast FP/SAL+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Tabela 92.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	FP/SAL+TIO [CI95%]	FF/UMEC/VI vs FP/SAL+TIO [CI95%]
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapalenia płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty po przerwaniu terapii	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
LY	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto		██████████	
ICUR			██████████
ICER			██████████
Cena progowa dla ICUR			██████████
Cena progowa dla ICER			██████████

5.2.1.2. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO

W dożywotnym horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł 32 437,28 zł natomiast w przypadku schematu BUD/FORM+TIO ██████████ Różnica całkowitych kosztów wyniosła ██████████ (Tabela 93).

Terapia FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BUD/FORM+TIO jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie

czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BUD/FORM+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Terapia FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BUD/FORM+TIO jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BUD/FORM+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Tabela 93.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	BUD/FORM+TIO [CI95%]	BUD/FORM+TIO vs FP/SAL+TIO [CI95%]
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapalenia płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty po przerwaniu terapii	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
LY	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto		██████████	
ICUR			██████████
ICER			██████████
Cena progowa dla ICUR			██████████
Cena progowa dla ICER			██████████

5.2.1.3. FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł ██████████ natomiast w przypadku schematu BDP/FORM/BGLY ██████████. Różnica całkowitych kosztów wyniosła ██████████ (Tabela 94).

Koszt QALY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BDP/FORM/BGLY wynosi ██████████ i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym

wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BDP/FORM/BGLY jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Koszt LY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BDP/FORM/BGLY wynosi ██████████ i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BDP/FORM/BGLY jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Tabela 94.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	BDP/FORM/BGLY [CI95%]	FF/UMEC/VI vs BDP/FORM/BGLY [CI95%]
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapalenia płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty po przerwaniu terapii	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
LY	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto		██████████	
ICUR			██████████
ICER			██████████
Cena progowa dla ICUR			██████████
Cena progowa dla ICER			██████████

5.2.1.4. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł ██████████ natomiast w przypadku schematu FP/SAL+BGLY ██████████. Różnica całkowitych kosztów wyniosła ██████████ (Tabela 95).

Terapia FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu FP/SAL+BGLY jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie

czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast FP/SAL+BGLY jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Terapia FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu FP/SAL+BGLY jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast FP/SAL+BGLY jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Tabela 95.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	FP/SAL+ BGLY [CI95%]	FF/UMEC/VI vs FP/SAL+ BGLY [CI95%]
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapalenia płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty po przerwaniu terapii	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
LY	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto		██████████	
ICUR			██████████
ICER			██████████
Cena progowa dla ICUR			██████████
Cena progowa dla ICER			██████████

5.2.1.5. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł ██████████ natomiast w przypadku schematu BUD/FORM ██████████. Różnica całkowitych kosztów wyniosła ██████████ (Tabela 96).

Koszt QALY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BUD/FORM wynosi ██████████ i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym

wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BUD/FORM jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Koszt LY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BUD/FORM wynosi ██████████ i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BUD/FORM jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Tabela 96.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	BUD/FORM [CI95%]	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM [CI95%]
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapalenia płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty po przerwaniu terapii	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
LY	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto		██████████	
ICUR			██████████
ICER			██████████
Cena progowa dla ICUR			██████████
Cena progowa dla ICER			██████████

5.2.1.6. FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO

W dożywotnym horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł ██████████ natomiast w przypadku schematu BDP/FORM+TIO ██████████. Różnica całkowitych kosztów wyniosła -██████████ (Tabela 97).

Terapia FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BDP/FORM+TIO jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie

czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BDP/FORM+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Terapia FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BDP/FORM+TIO jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BDP/FORM+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Tabela 97.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	BDP/FORM+TIO [CI95%]	FF/UMEC/VI vs BDP/FORM+TIO [CI95%]
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapalenia płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty po przerwaniu terapii	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
LY	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto		██████████	
ICUR			██████████
ICER			██████████
Cena progowa dla ICUR			██████████
Cena progowa dla ICER			██████████

5.2.1.7. FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł ██████████ natomiast w przypadku schematu UMEC/VI ██████████. Różnica całkowitych kosztów wyniosła ██████████ (Tabela 98).

Koszt QALY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu UMEC/VI wynosi ██████████ i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym

wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast UMEC/VI jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Koszt LY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu UMEC/VI wynosi ██████████ i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast UMEC/VI jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Tabela 98.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	UMEC/VI [CI95%]	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI [CI95%]
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapalenia płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty po przerwaniu terapii	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
LY	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto		██████████	
ICUR			██████████
ICER			██████████
Cena progowa dla ICUR			██████████
Cena progowa dla ICER			██████████

5.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjenta

5.2.2.1. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO

W dożywotnym horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł ██████████ natomiast w przypadku schematu FP/SAL+TIO ██████████. Różnica całkowitych kosztów wyniosła ██████████ (Tabela 99).

Koszt QALY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu FP/SAL+TIO wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast FP/SAL+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [redacted]

Koszt LY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu FP/SAL+TIO wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast FP/SAL+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [redacted]

Tabela 99.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	FP/SAL+TIO [CI95%]	FF/UMEC/VI vs FP/SAL+TIO [CI95%]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zapalenia płuc	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty po przerwaniu terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto		[redacted]	
ICUR			[redacted]
ICER			[redacted]
Cena progowa dla ICUR			[redacted]
Cena progowa dla ICER			[redacted]

5.2.2.2. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO

W dożywotnym horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł [redacted] natomiast w przypadku schematu BUD/FORM+TIO [redacted]. Różnica całkowitych kosztów wyniosła [redacted] (Tabela 100).

Koszt QALY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BUD/FORM+TIO wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BUD/FORM+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [REDACTED]

Koszt LY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BUD/FORM+TIO wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BUD/FORM+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [REDACTED]

Tabela 100.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	BUD/FORM+TIO [CI95%]	BUD/FORM+TIO vs FP/SAL+TIO [CI95%]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty stanów zdrowia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zapalenia płuc	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty po przerwaniu terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto		[REDACTED]	
ICUR			[REDACTED]
ICER			[REDACTED]
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]
Cena progowa dla ICER			[REDACTED]

5.2.2.3. FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł [REDACTED] natomiast w przypadku schematu BDP/FORM/BGLY [REDACTED]. Różnica całkowitych kosztów wyniosła - [REDACTED] (Tabela 101).

Terapia FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BDP/FORM/BGLY jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BDP/FORM/BGLY jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Terapia FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BDP/FORM/BGLY jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BDP/FORM/BGLY jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi ██████████

Tabela 101.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	BDP/FORM/BGLY [CI95%]	FF/UMEC/VI vs BDP/FORM/BGLY [CI95%]
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty stanów zdrowia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapalenia płuc	██████████	██████████	██████████
Koszty po przerwaniu terapii	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
LY	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto		██████████	
ICUR			██████████
ICER			██████████
Cena progowa dla ICUR			██████████
Cena progowa dla ICER			██████████

5.2.2.4. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł ██████████ natomiast w przypadku schematu FP/SAL+BGLY ██████████. Różnica całkowitych kosztów wyniosła ██████████ (Tabela 102).

Koszt QALY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu FP/SAL+BGLY wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast FP/SAL+BGLY jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [redacted]

Koszt LY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu FP/SAL+BGLY wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast FP/SAL+BGLY jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [redacted]

Tabela 102.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	FP/SAL+ BGLY [CI95%]	FF/UMEC/VI vs FP/SAL+ BGLY [CI95%]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zapalenia płuc	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty po przerwaniu terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto		[redacted]	
ICUR			[redacted]
ICER			[redacted]
Cena progowa dla ICUR			[redacted]
Cena progowa dla ICER			[redacted]

5.2.2.5. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł [redacted] natomiast w przypadku schematu BUD/FORM [redacted]. Różnica całkowitych kosztów wyniosła [redacted] (Tabela 103).

Koszt QALY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BUD/FORM wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BUD/FORM jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [redacted]

Koszt LY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BUD/FORM wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BUD/FORM jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [redacted]

Tabela 103.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	BUD/FORM [CI95%]	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM [CI95%]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zapalenia płuc	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty po przerwaniu terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto		[redacted]	
ICUR			[redacted]
ICER			[redacted]
Cena progowa dla ICUR			[redacted]
Cena progowa dla ICER			[redacted]

5.2.2.6. FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł [redacted] natomiast w przypadku schematu BDP/FORM+TIO [redacted]. Różnica całkowitych kosztów wyniosła [redacted] (Tabela 104).

Koszt QALY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BDP/FORM+TIO wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BDP/FORM+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [redacted]

Koszt LY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu BDP/FORM+TIO wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast BDP/FORM+TIO jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [redacted]

Tabela 104.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	BDP/FORM+TIO [CI95%]	FF/UMEC/VI vs BDP/FORM+TIO [CI95%]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zapalenia płuc	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty po przerwaniu terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto		[redacted]	
ICUR			[redacted]
ICER			[redacted]
Cena progowa dla ICUR			[redacted]
Cena progowa dla ICER			[redacted]

5.2.2.7. FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wyniósł [redacted] natomiast w przypadku schematu UMEC/VI [redacted]. Różnica całkowitych kosztów wyniosła [redacted] (Tabela 105).

Koszt QALY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu UMEC/VI wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy® przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast UMEC/VI jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [redacted]

Koszt LY w przypadku zastosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do schematu UMEC/VI wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Trelegy®, przy której koszt uzyskania jednego LY w przypadku stosowania FF/UMEC/VI zamiast UMEC/VI jest równy założonemu progowi opłacalności (134 514 zł), wynosi [redacted]

Tabela 105.
Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Kategoria kosztowa	FF/UMEC/VI [CI95%]	UMEC/VI [CI95%]	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI [CI95%]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia umiarkowanych zaostrzeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zapalenia płuc	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty po przerwaniu terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto		[redacted]	
ICUR			[redacted]
ICER			[redacted]
Cena progowa dla ICUR			[redacted]
Cena progowa dla ICER			[redacted]

5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

5.3.1. Perspektywa NFZ

5.3.1.1. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO

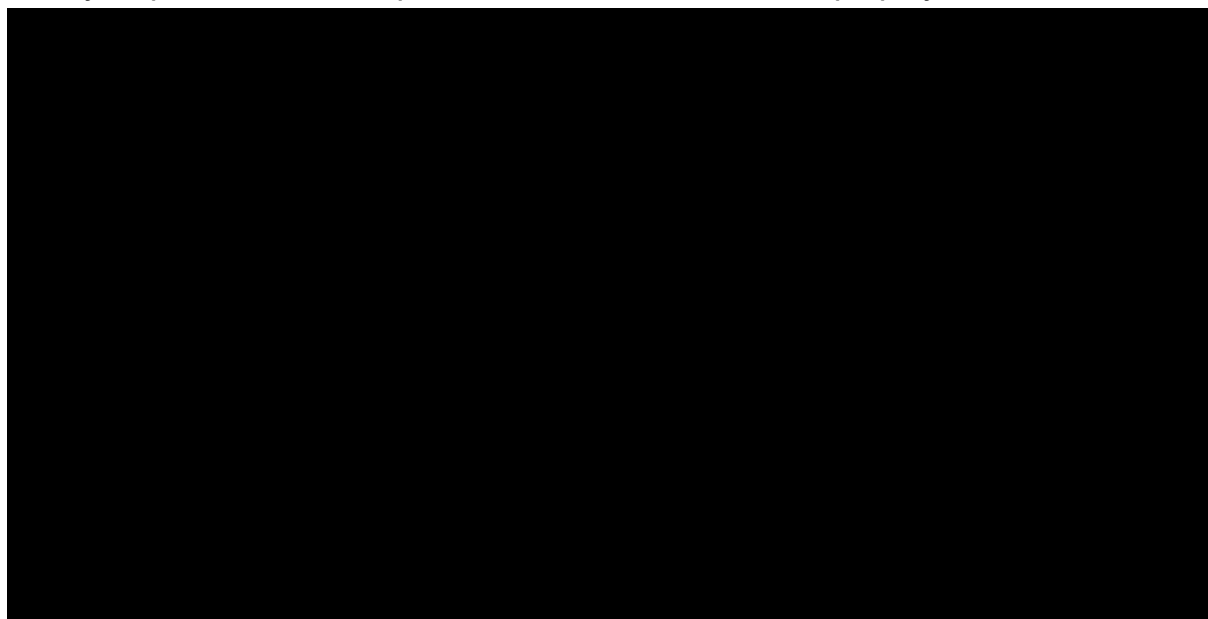
5.3.1.1.1. QALY

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FP/SAL+TIO. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią FP/SAL+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 1.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 106).

Tabela 106.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – QALY – perspektywa NFZ

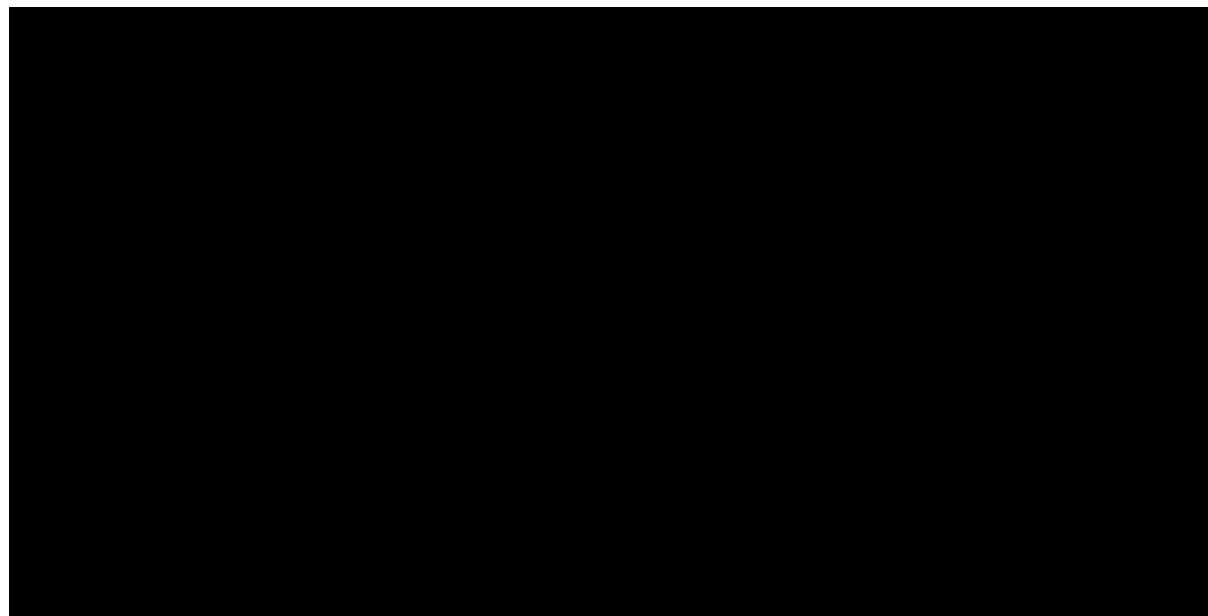
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO	██████	██████	██████	██████

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem FP/SAL+TIO dla progów opłacalności od ██████████

Wykres 2.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ

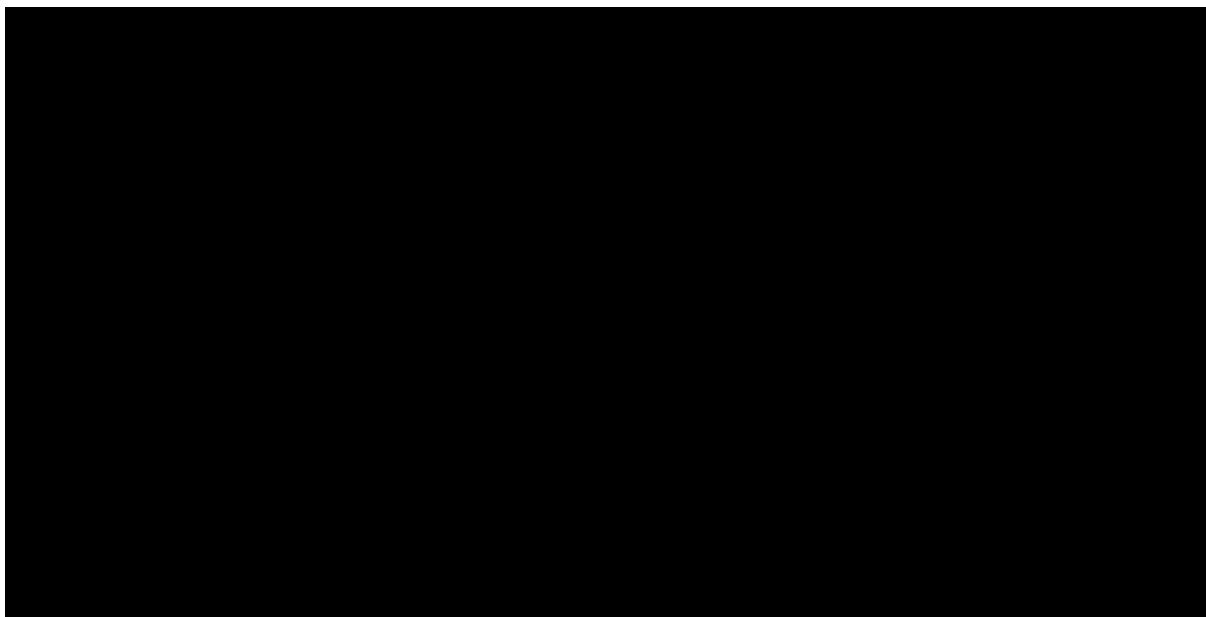


5.3.1.1.2. LY

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO pozwala stwierdzić, że ████████ punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się ████████ punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FP/SAL+TIO ████████ wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią FP/SAL+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 3.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 107).

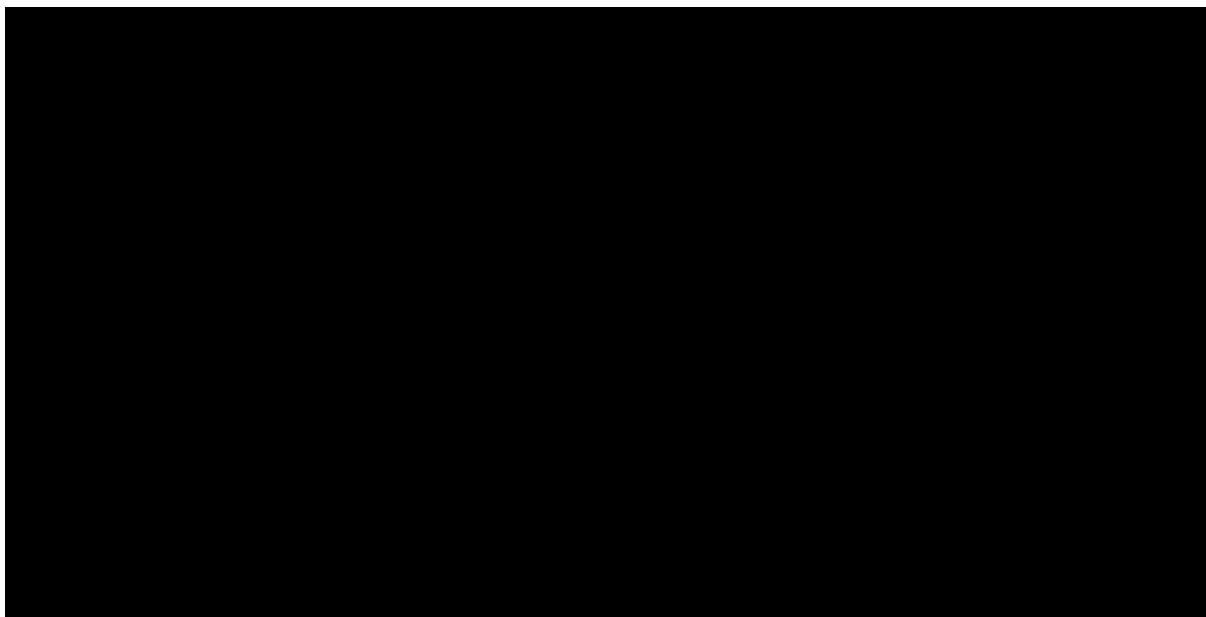
Tabela 107.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – LY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem FP/SAL+TIO dla progów opłacalności od

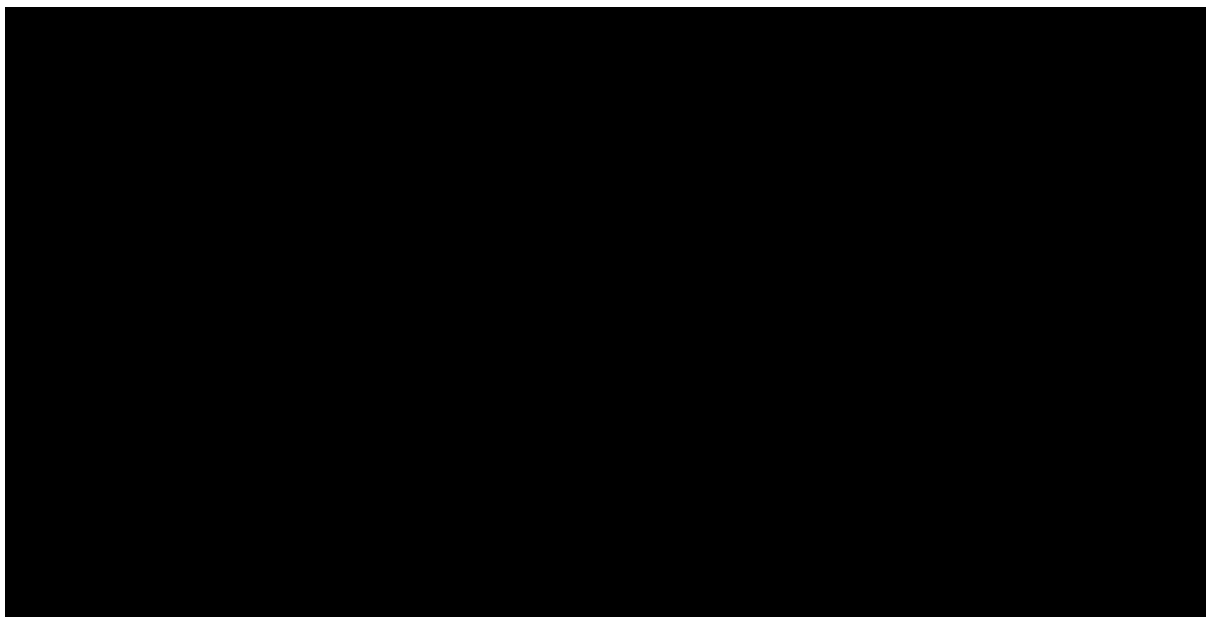


Wykres 4.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ****5.3.1.2. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO****5.3.1.2.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BUD/FORM+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BUD/FORM. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BUD/FORM+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 5.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 108).

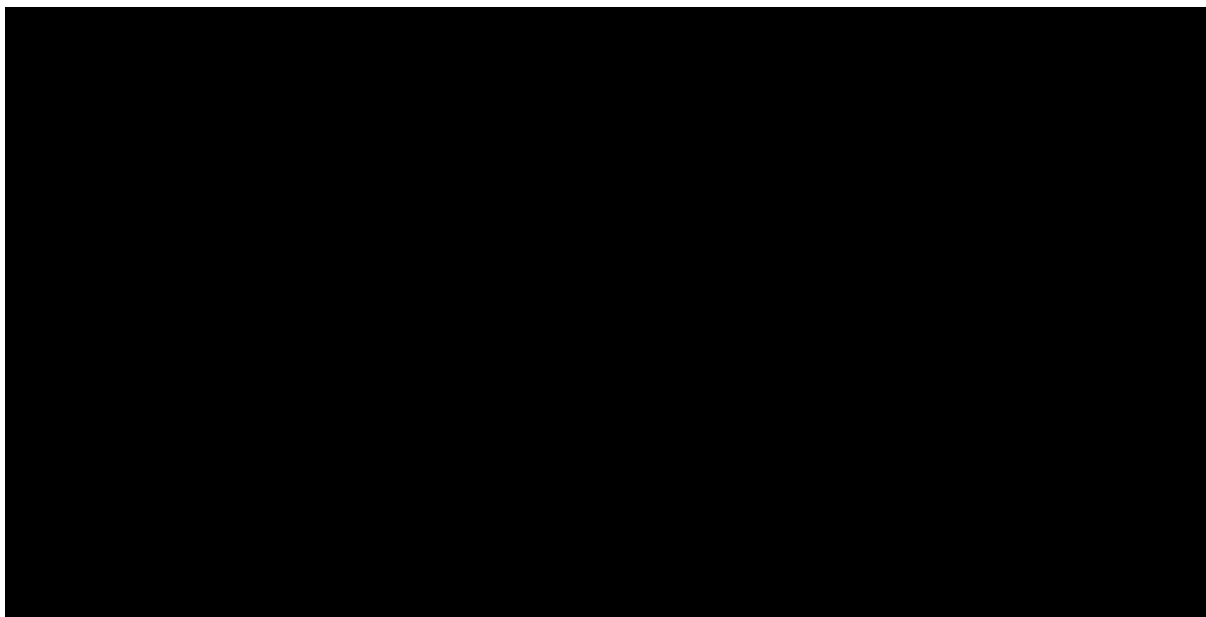
Tabela 108.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – QALY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BUD/FORM +TIO dla progów opłacalności

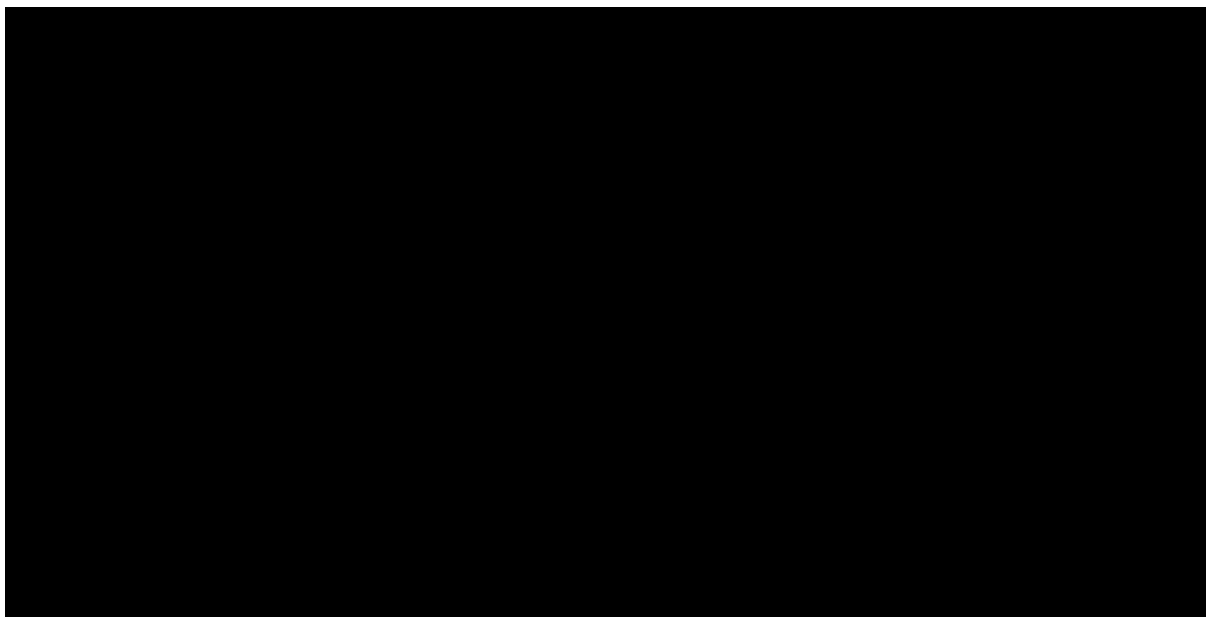


Wykres 6.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/Form+TIO – perspektywa NFZ****5.3.1.2.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/Form+TIO pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BUD/Form+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BUD/Form+TIO. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BUD/Form+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 7.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 109Tabela 106).

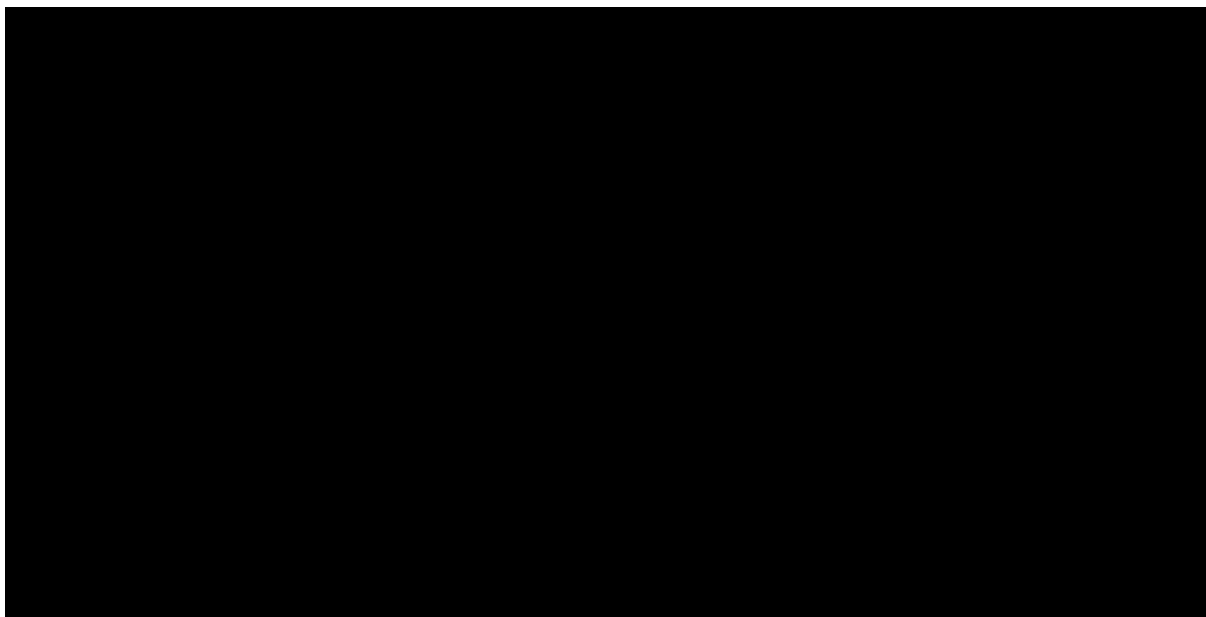
Tabela 109.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – LY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BUD/FORM+TIO dla progów opłacalności



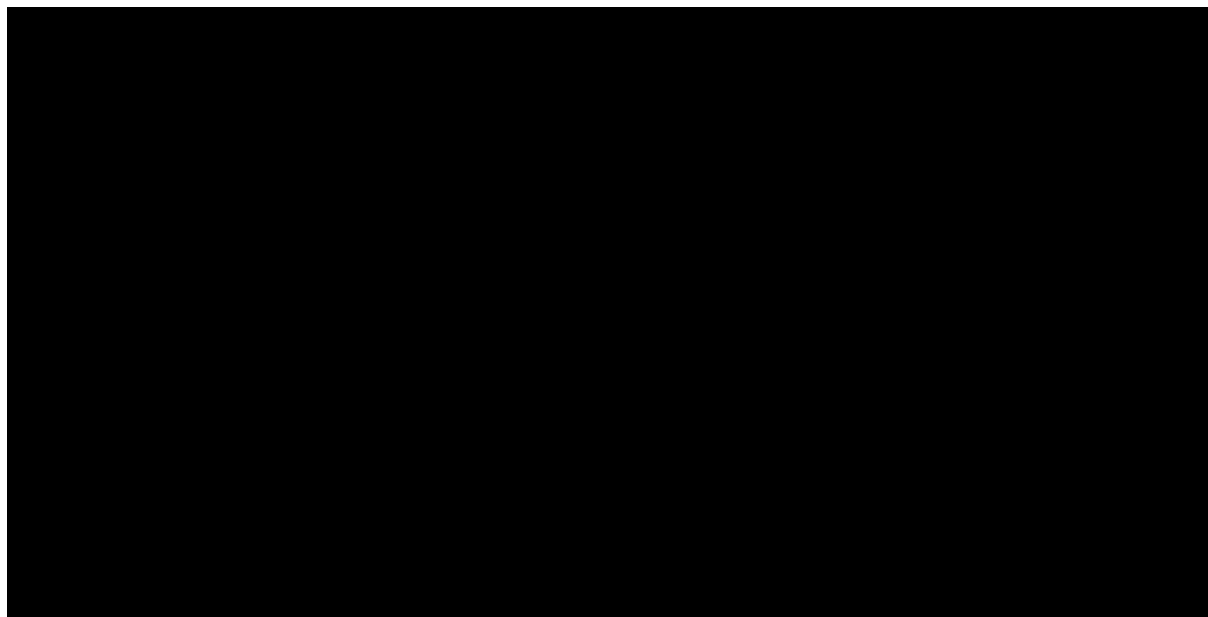
Wykres 8.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ****5.3.1.3. FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY****5.3.1.3.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BDP/FORM/BGLY.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BDP/FORM/BGLY. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BDP/FORM/BGLY (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 9.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 110Tabela 106).

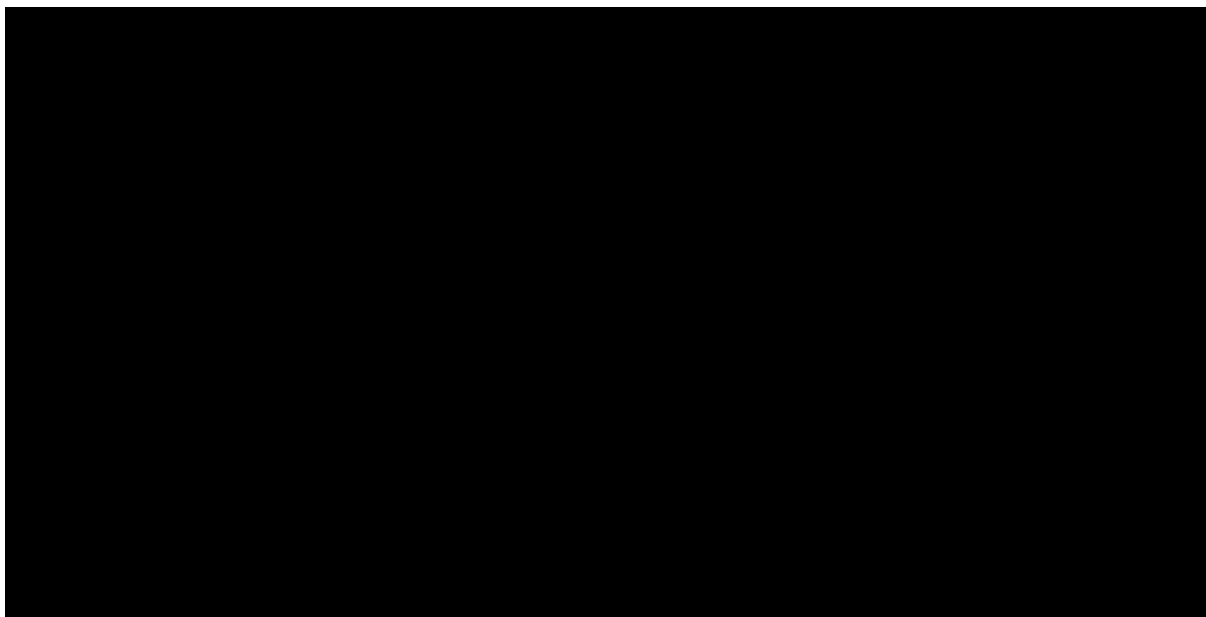
Tabela 110.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – QALY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY.

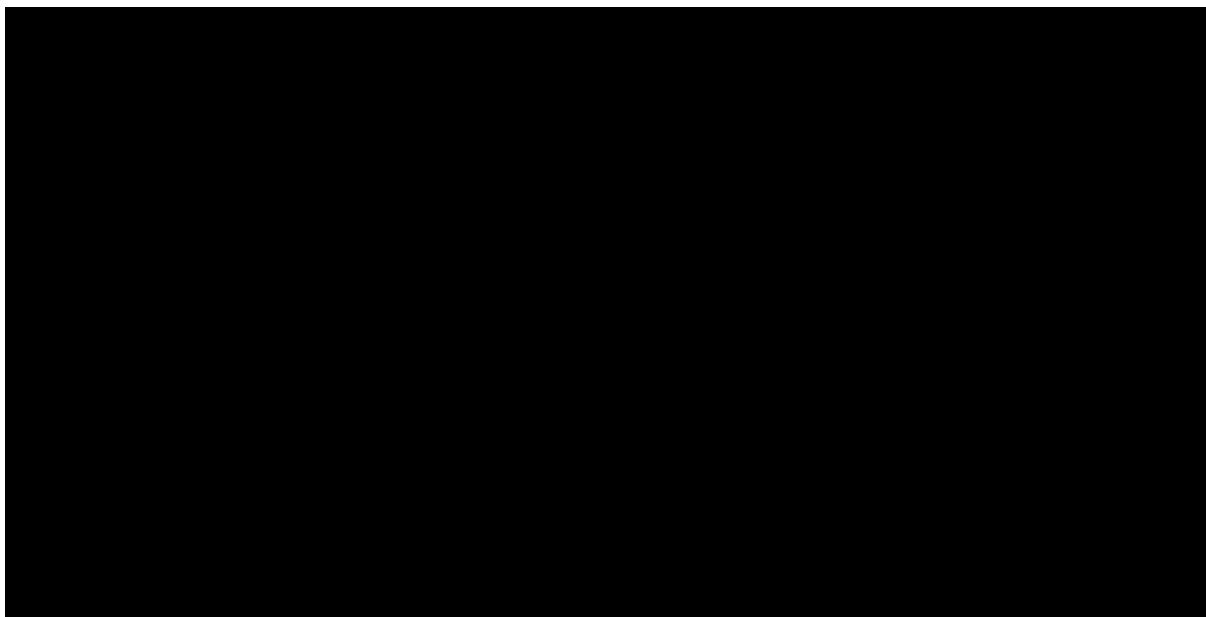
Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BDP/FORM/BGLY dla progów opłacalności ■

Wykres 10.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ****5.3.1.3.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BDP/FORM/BGLY.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BDP/FORM/BGLY. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BDP/FORM/BGLY (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 11.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ



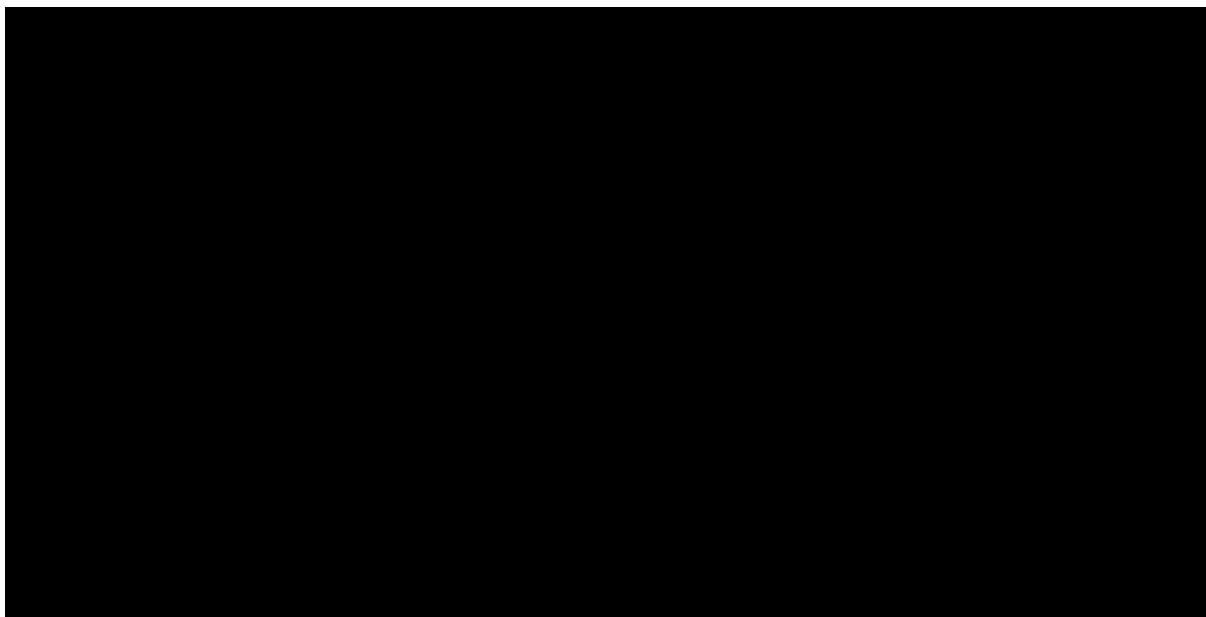
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 111).

Tabela 111.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BDP/FORM/BGLY dla progów opłacalności ■

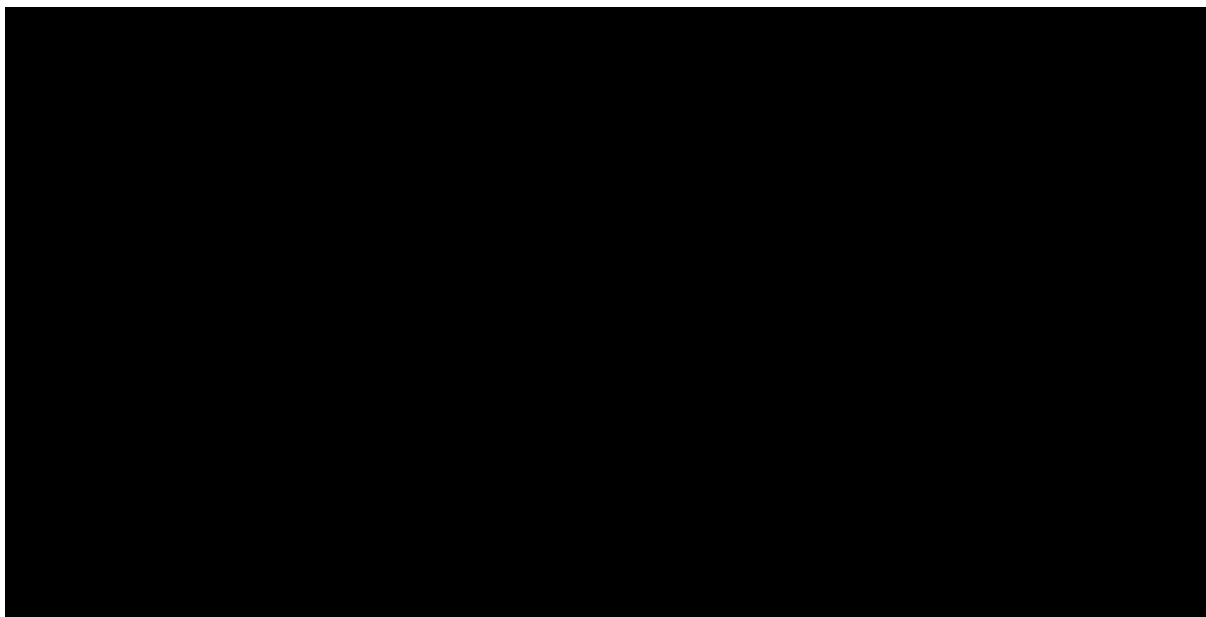
Wykres 12.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/Form/BGLY – perspektywa NFZ****5.3.1.4. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY****5.3.1.4.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL+BGLY.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FP/SAL+BGLY. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią FP/SAL+BGLY (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 13.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 112).

Tabela 112.

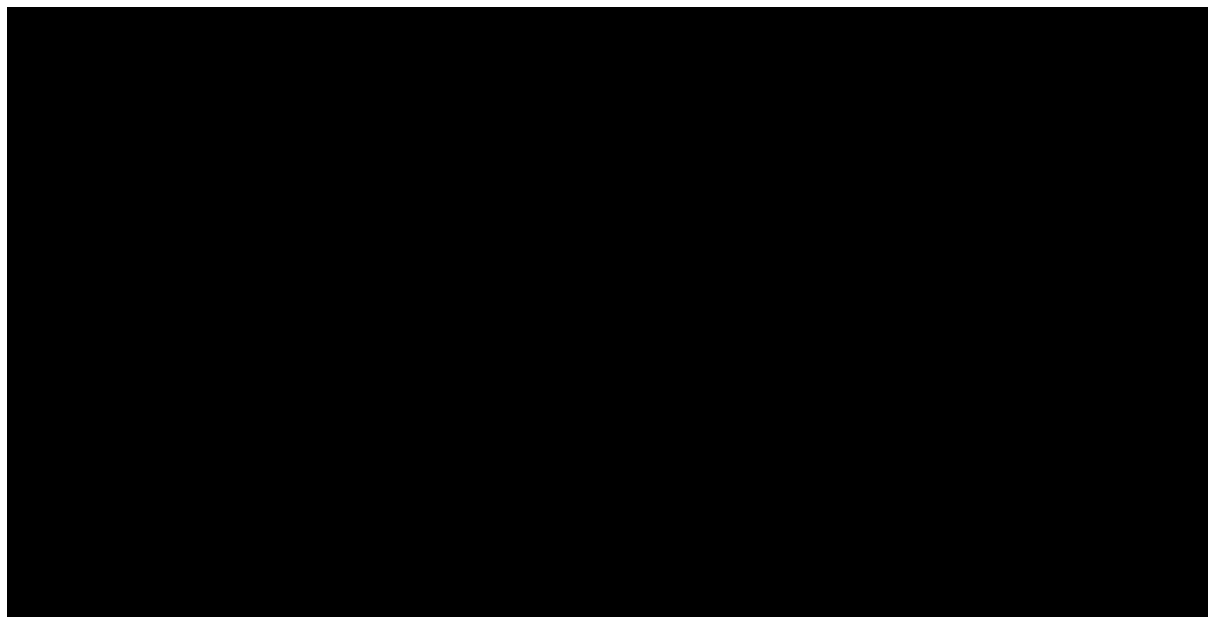
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – QALY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem FP/SAL+BGLY dla progów opłacalności



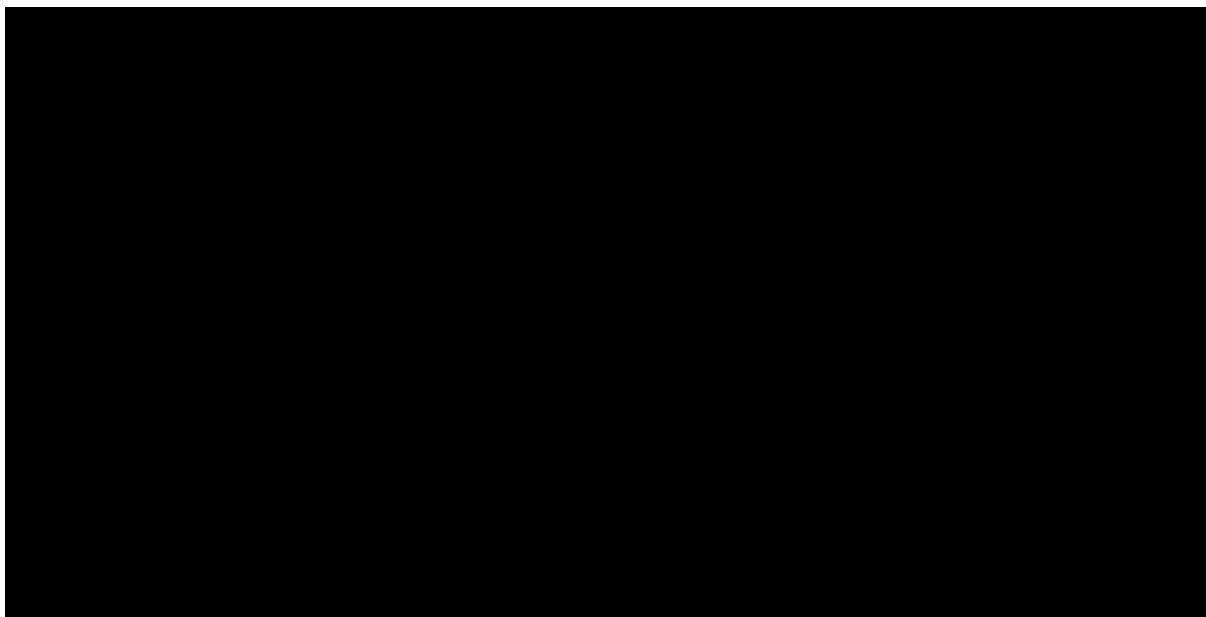
Wykres 14.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ****5.3.1.4.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL+BGLY.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BGLY. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią FP/SAL+BGLY (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 15.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 113).

Tabela 113.

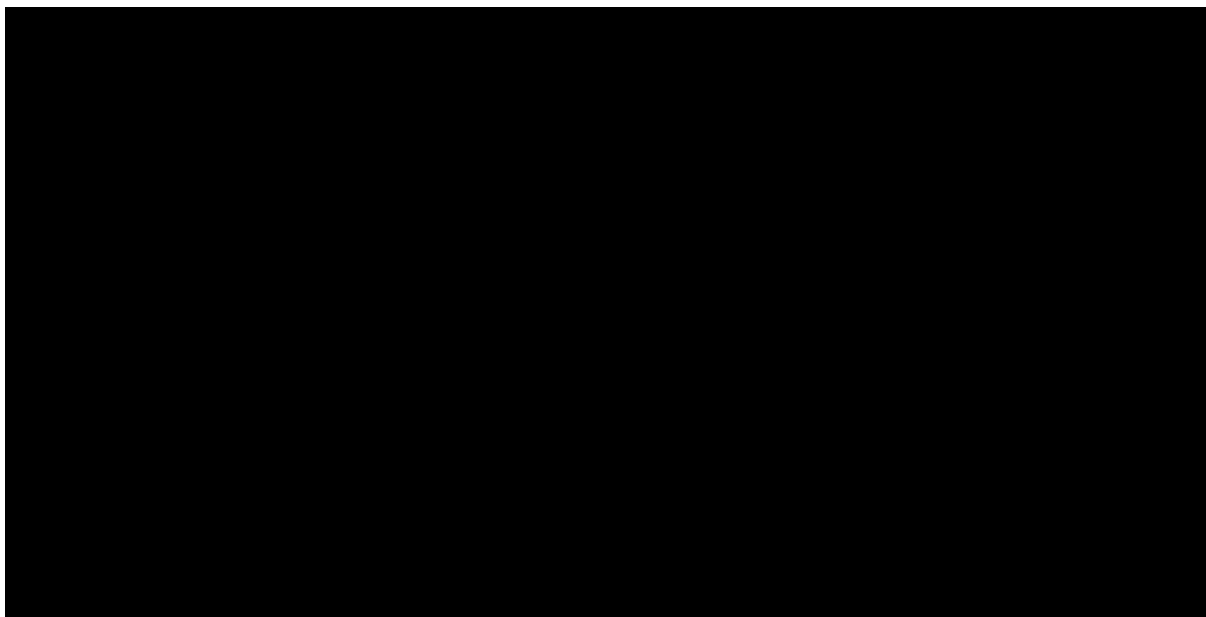
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY – LY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem FP/SAL+ BGLY dla progów opłacalności



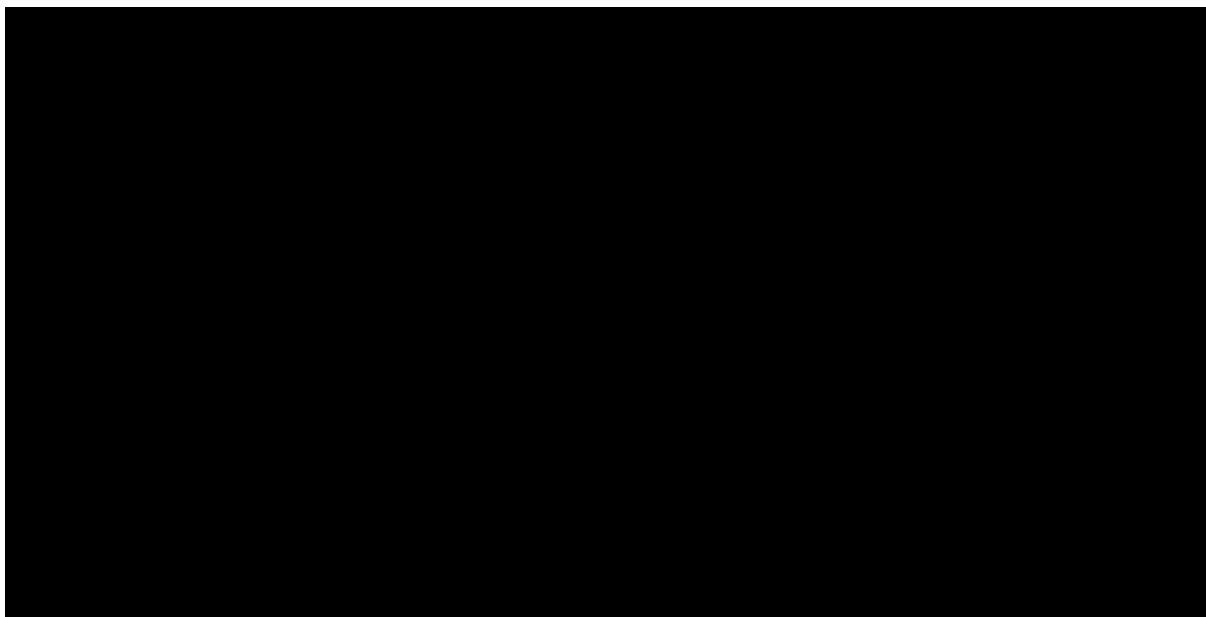
Wykres 16.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ****5.3.1.5. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM****5.3.1.5.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BUD/FORM.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BUD/FORM.

Wykres 17.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 114).

Tabela 114.

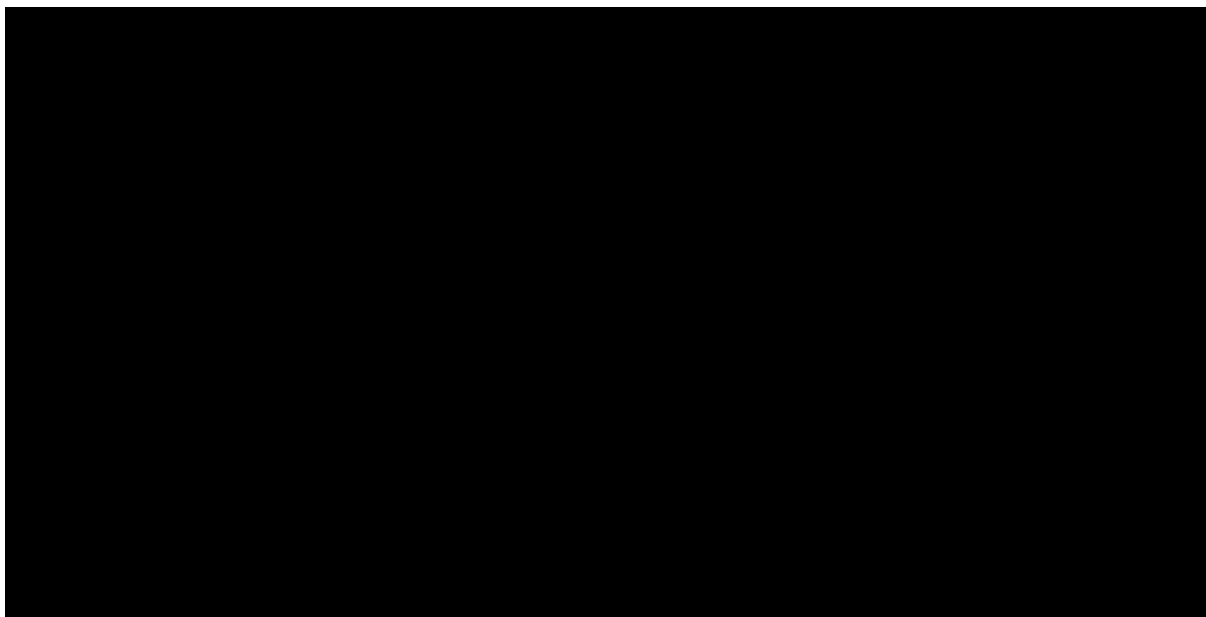
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – QALY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM.

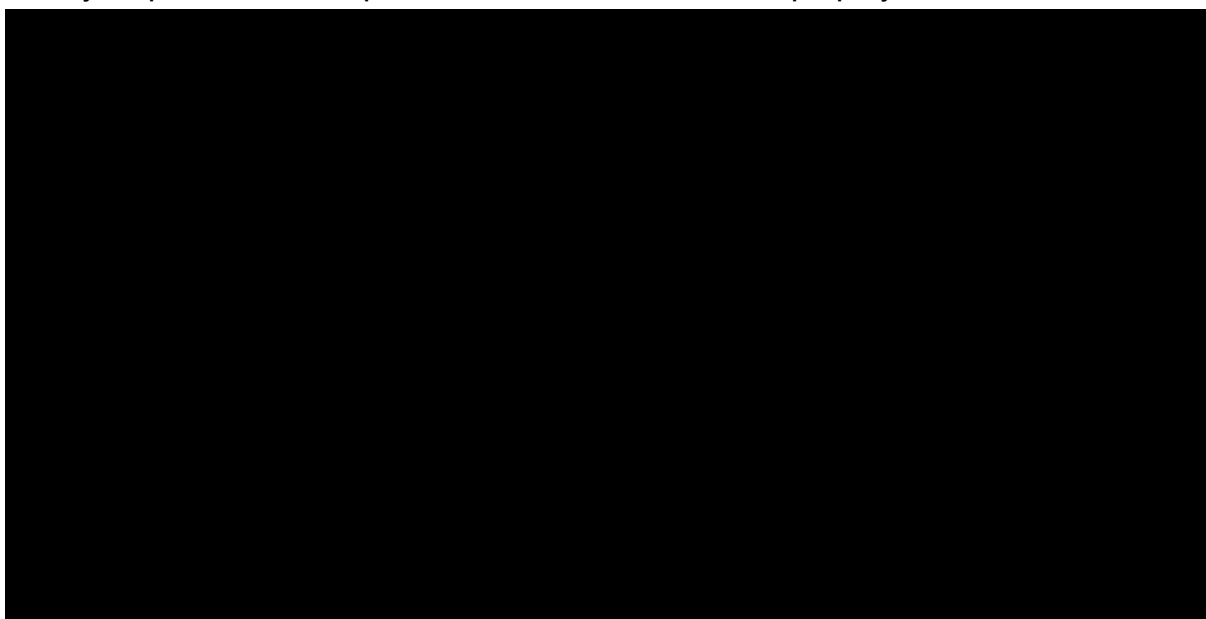
Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BUD/FORM dla progów opłacalności od



Wykres 18.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ****5.3.1.5.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BUD/FORM.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BUD/FORM.

Wykres 19.**Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ**

W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 115).

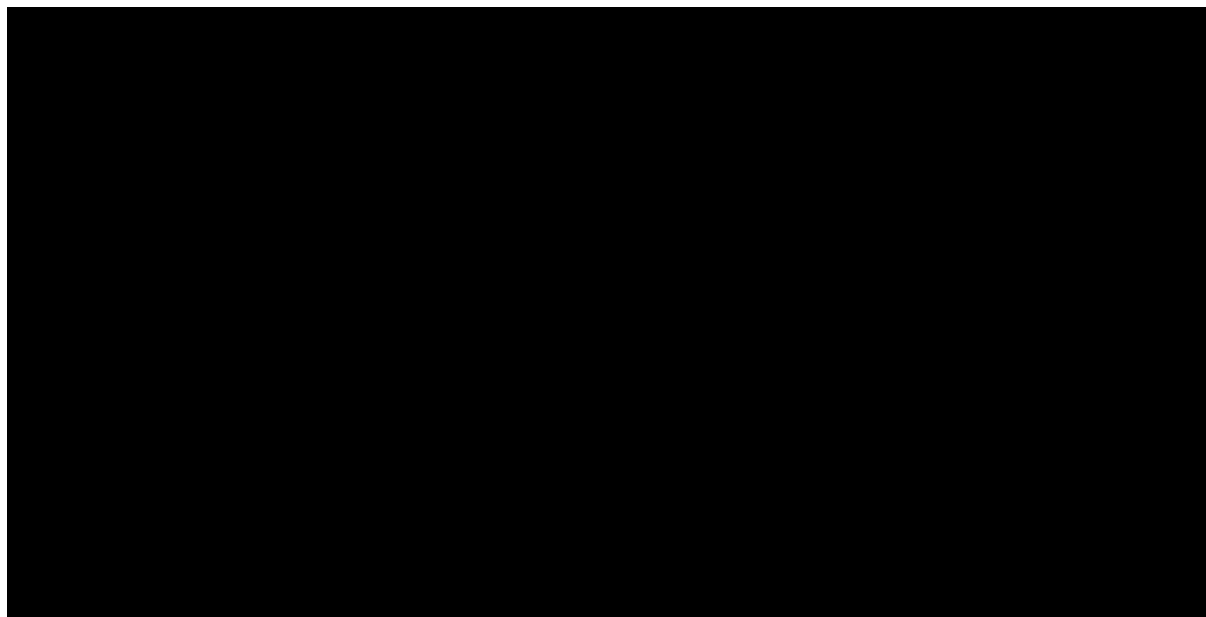
Tabela 115.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – LY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM	██████	██████	██████	██████

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BUD/FORM dla progów opłacalności od ██████████

Wykres 20.
Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ



5.3.1.6. FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO

5.3.1.6.1. QALY

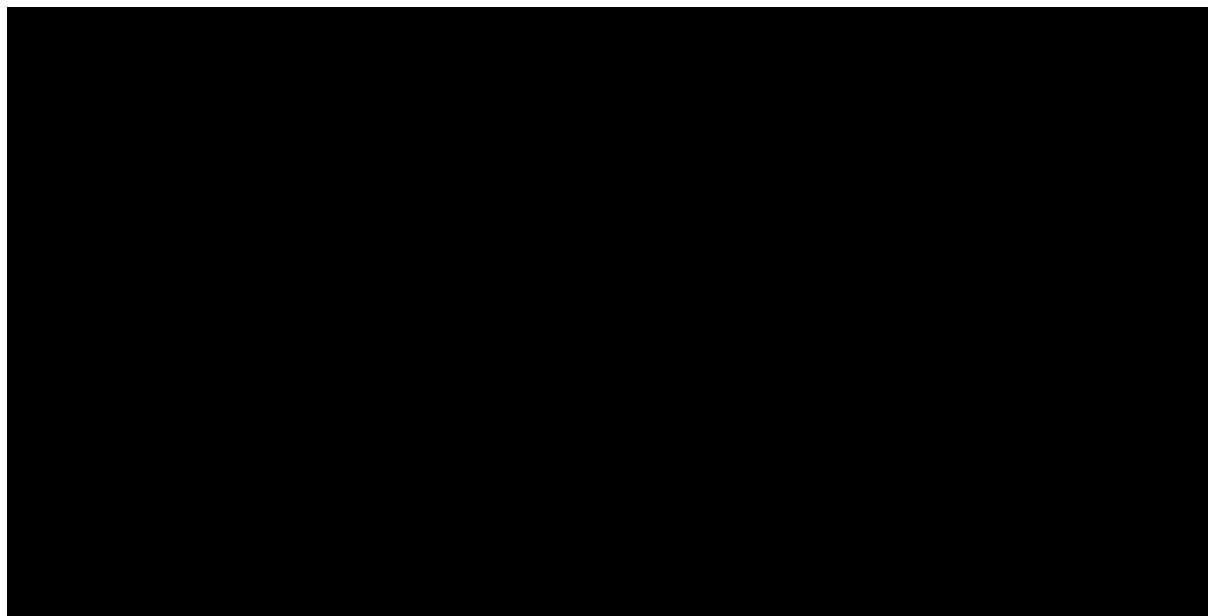
Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO pozwala stwierdzić, że ████████ punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BDP/FORM+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się ████████ punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BDP/FORM+TIO. ████████ wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny

opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BDP/FORM+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 21.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 116).

Tabela 116.

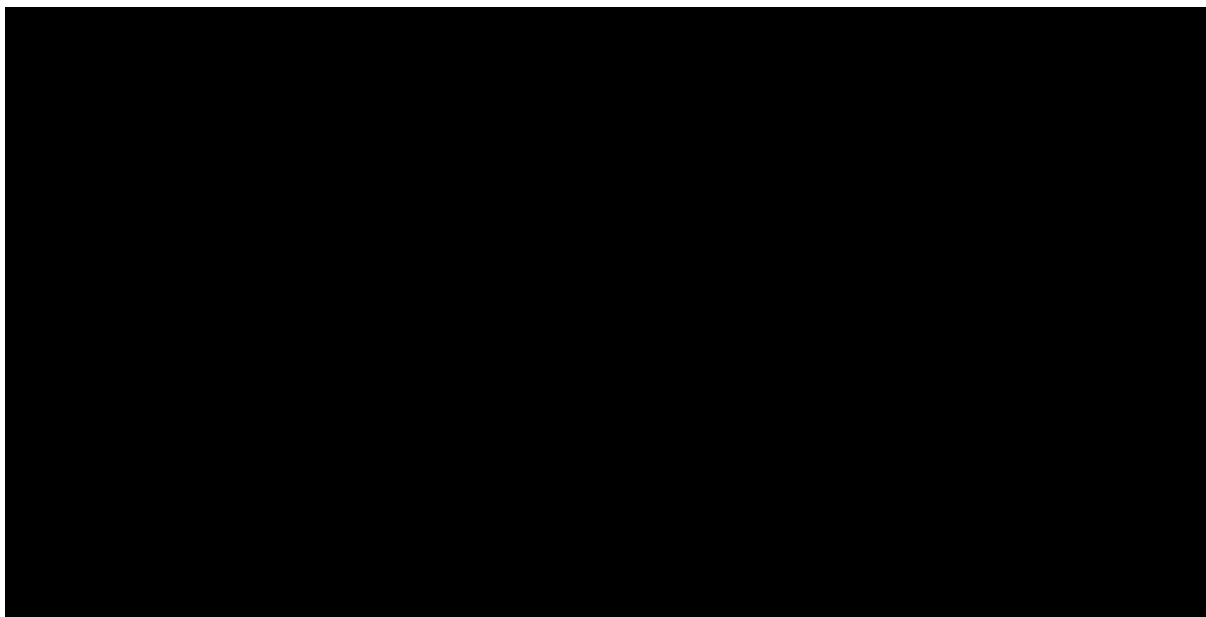
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – QALY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BDP/FORM+TIO dla progów opłacalności

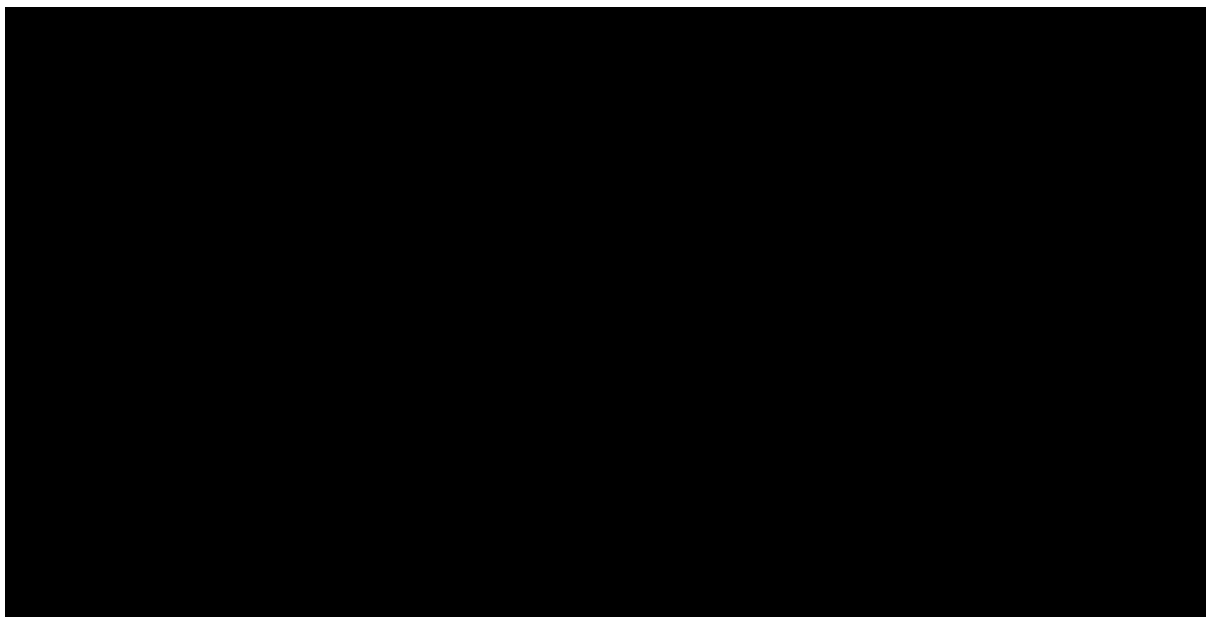


Wykres 22.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/Form+TIO – perspektywa NFZ****5.3.1.6.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/Form+TIO pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BDP/Form+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BDP/Form+TIO. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BDP/Form+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 23.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 117).

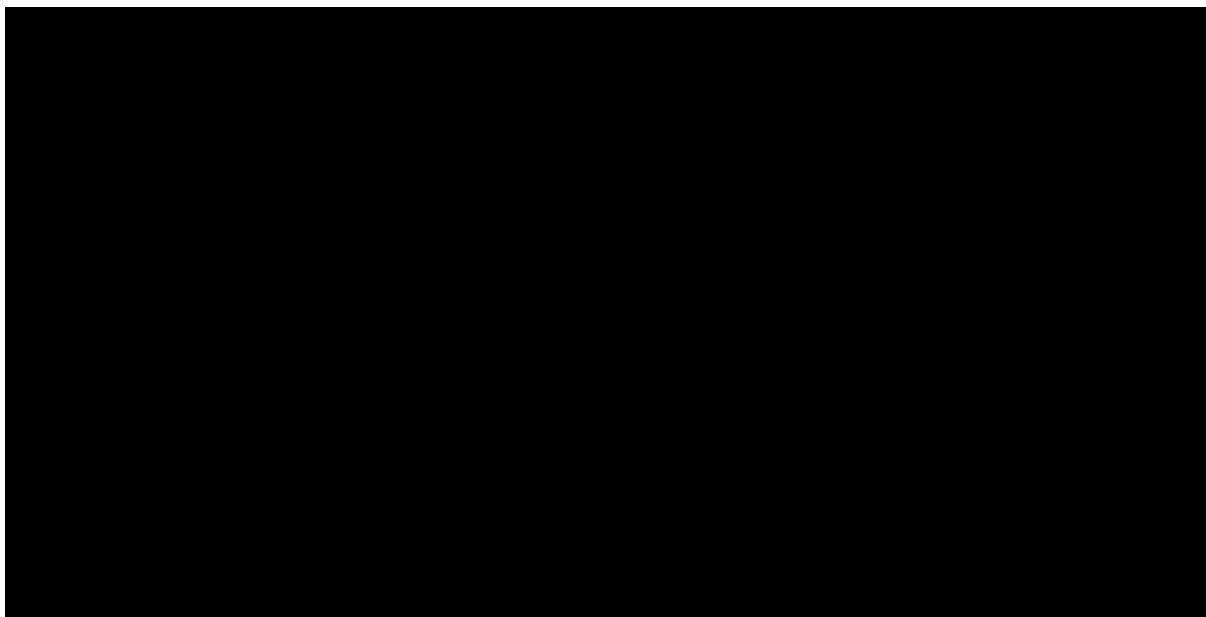
Tabela 117.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – LY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BDP/FORM+TIO dla progów opłacalności



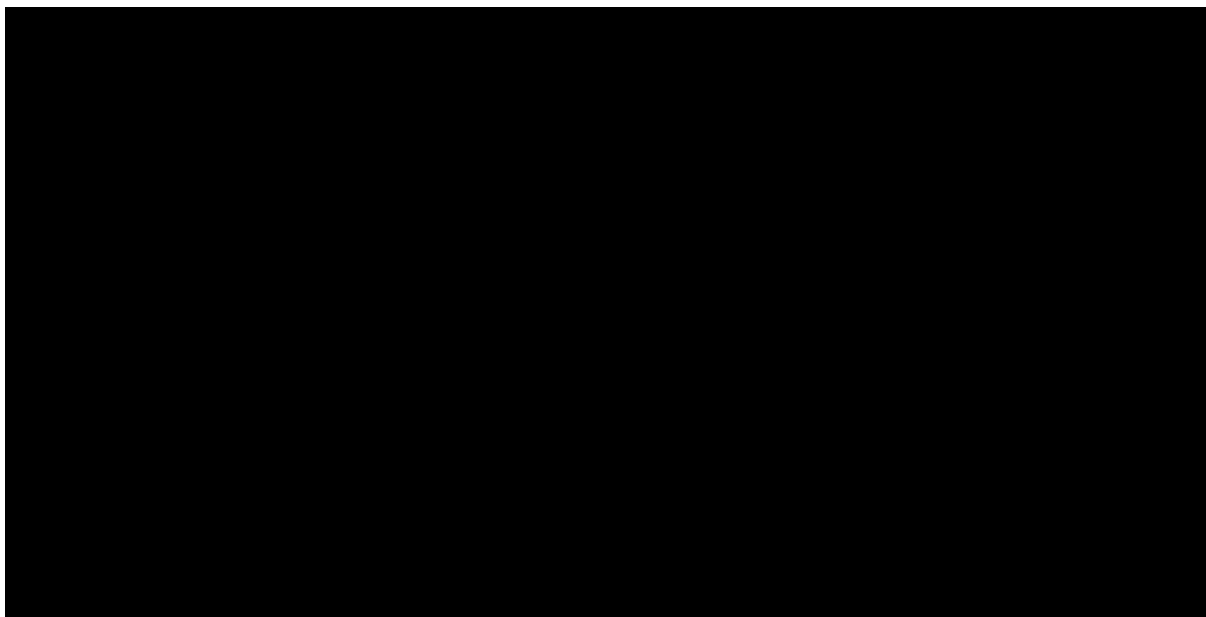
Wykres 24.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ****5.3.1.7. FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI****5.3.1.7.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem UMEC/VI.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią UMEC/VI. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią UMEC/VI (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 25.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 118).

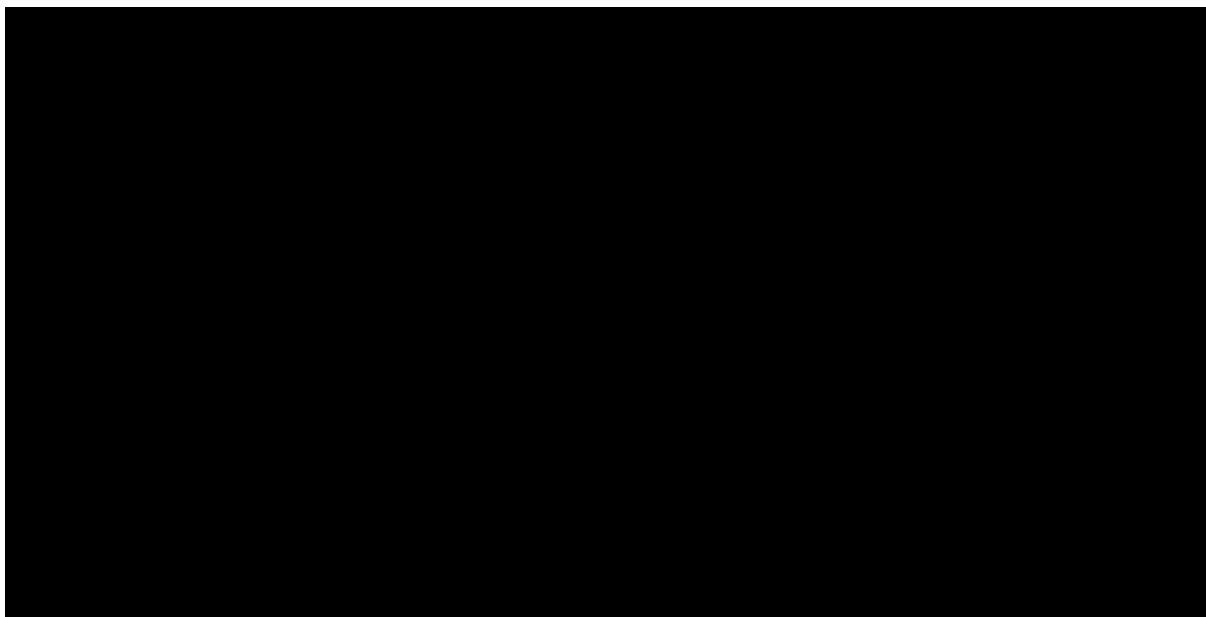
Tabela 118.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – QALY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI.

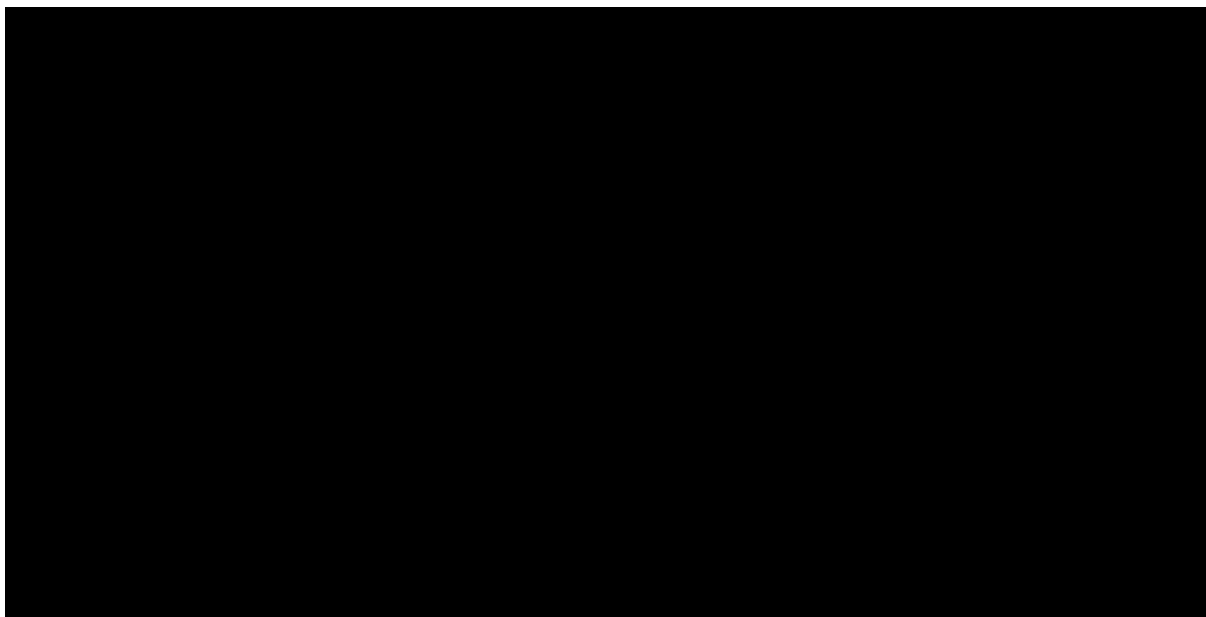
Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem UMEC/VI dla progów opłacalności ■

Wykres 26.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ****5.3.1.7.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem UMEC/VI.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią UMEC/VI. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią UMEC/VI (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 27.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ



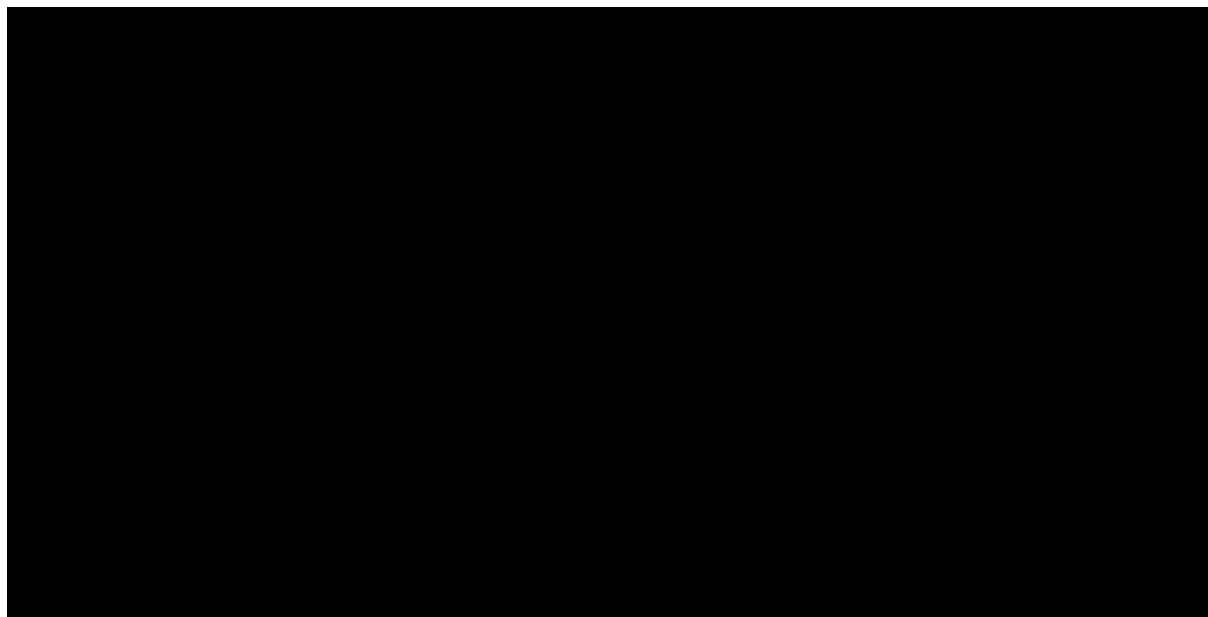
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 119).

Tabela 119.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – LY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI.

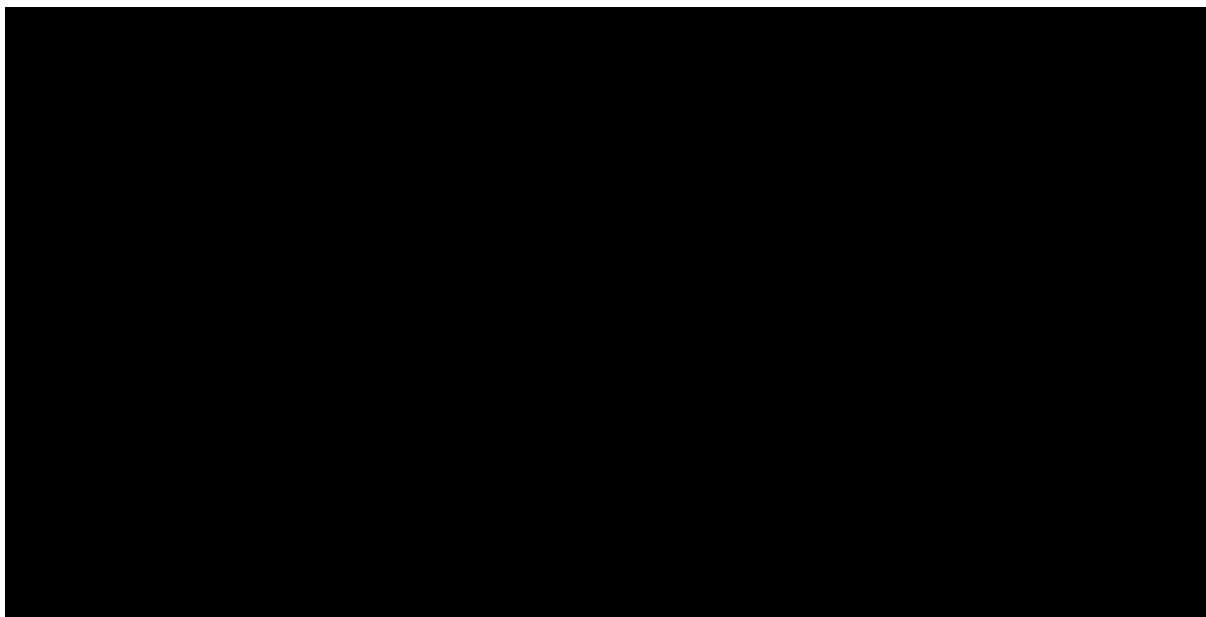
Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem UMEC/VI dla progów opłacalności ■
 ■

Wykres 28.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ****5.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent****5.3.2.1. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO****5.3.2.1.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FP/SAL+TIO. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią FP/SAL+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 29.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ+ pacjent



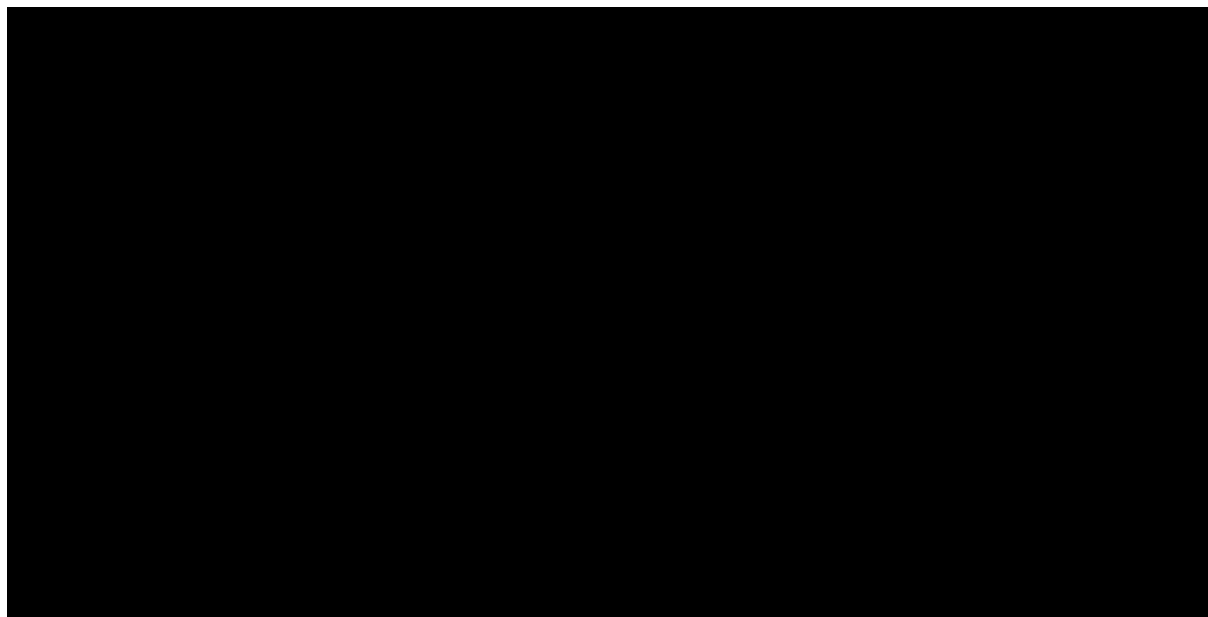
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 120).

Tabela 120.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – QALY – perspektywa NFZ+pacjent

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem FP/SAL+TIO dla progów opłacalności ■
 ■

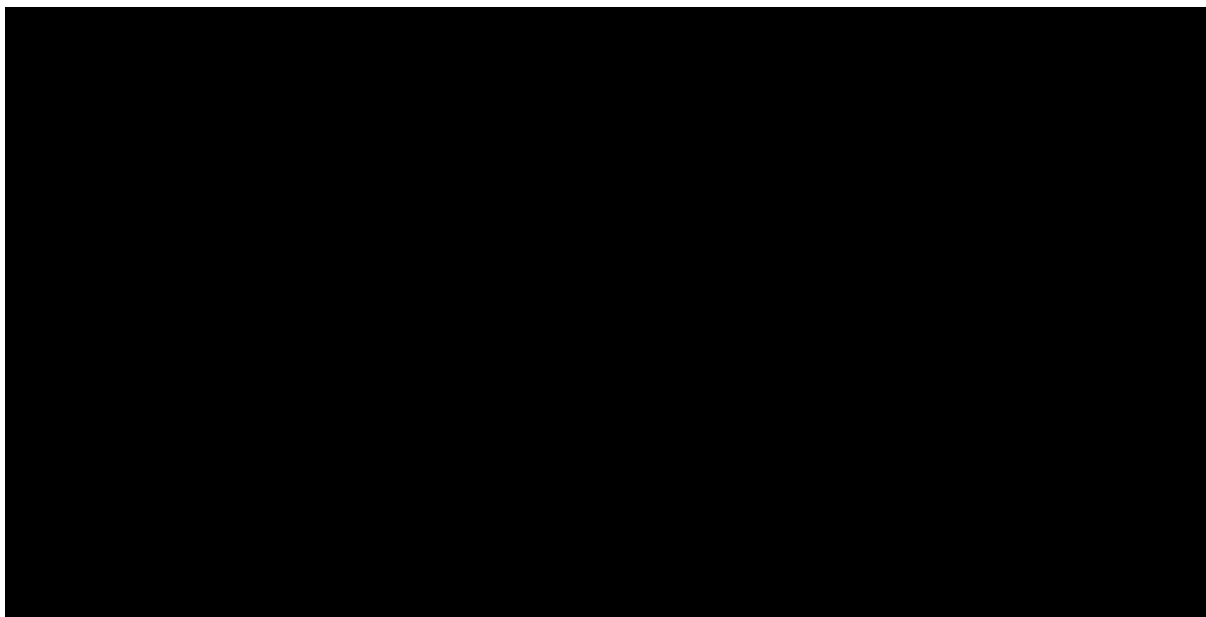
Wykres 30.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.1.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FP/SAL+TIO [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią FP/SAL+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 31.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ+pacjent



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 121).

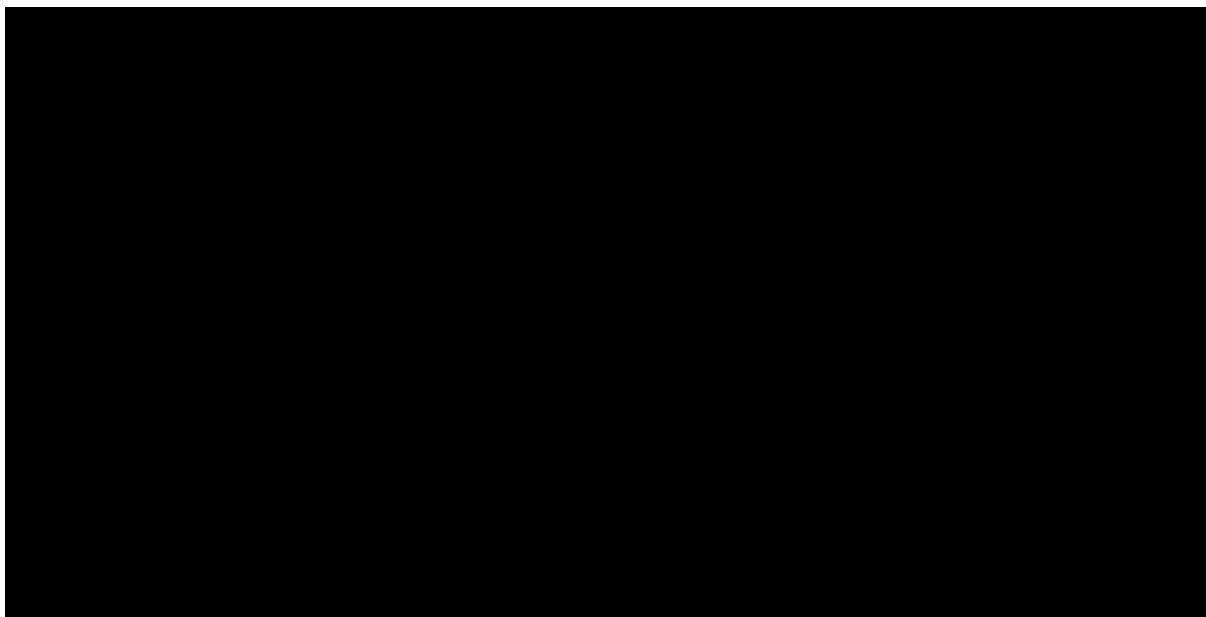
Tabela 121.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – LY – perspektywa NFZ+pacjent

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO.

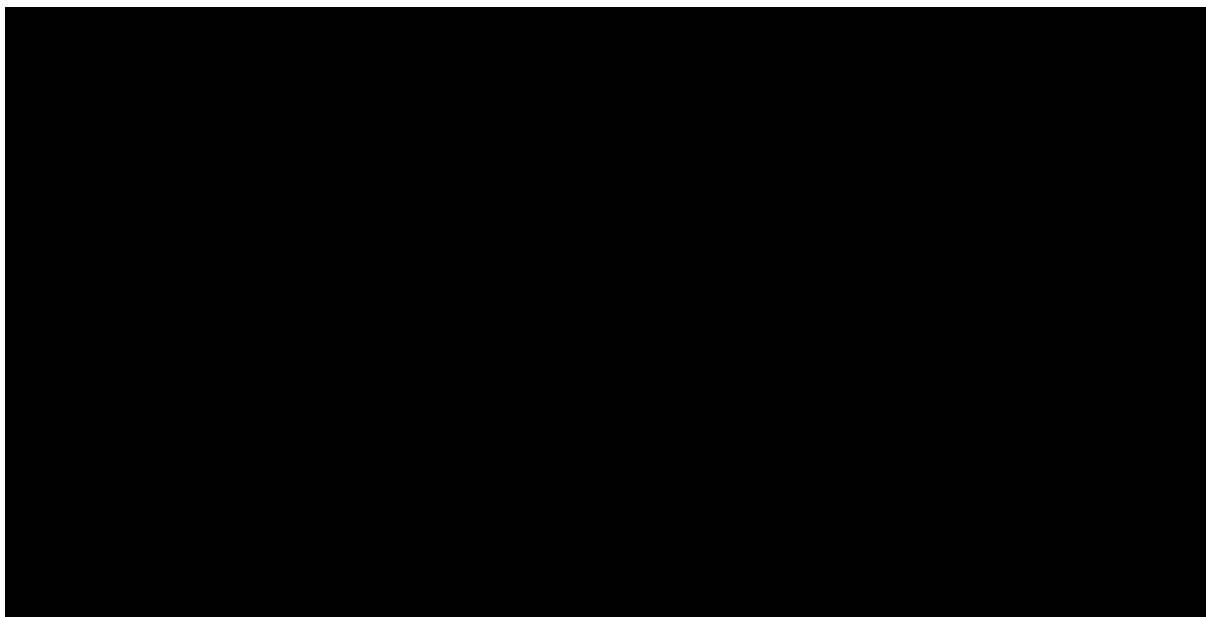
Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem FP/SAL+TIO dla progów opłacalności ■
 ■

Wykres 32.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.2. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO****5.3.2.2.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BUD/FORM+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BUD/FORM. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BUD/FORM+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 33.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 122).

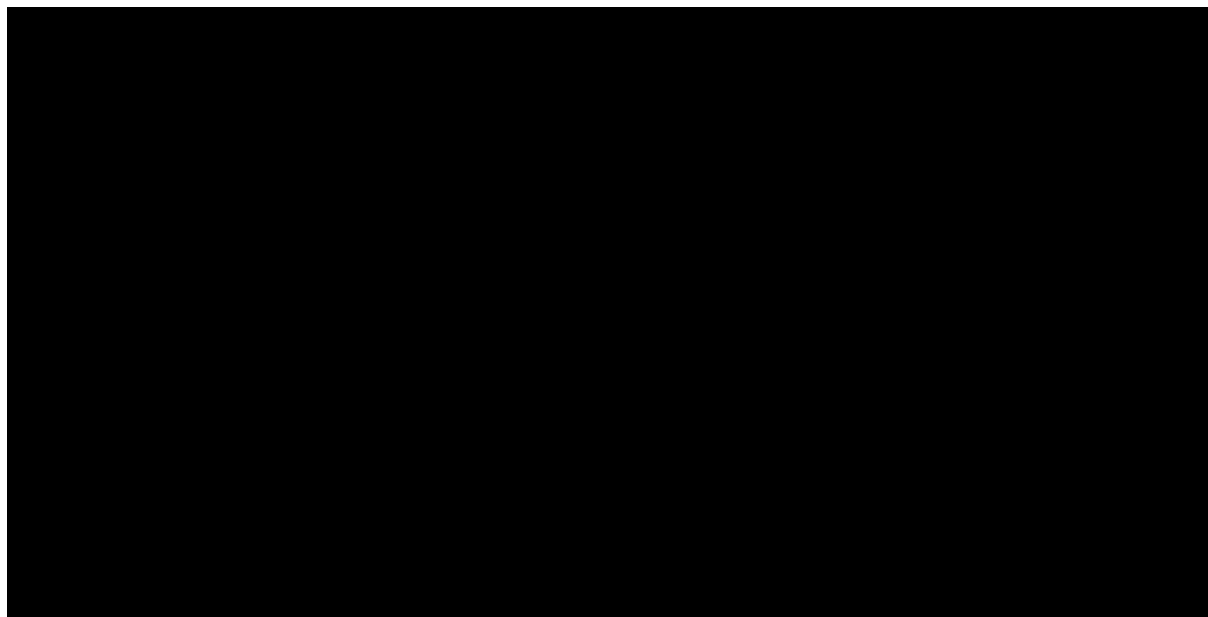
Tabela 122.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – QALY – perspektywa NFZ+pacjent

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BUD/FORM +TIO dla progów opłacalności

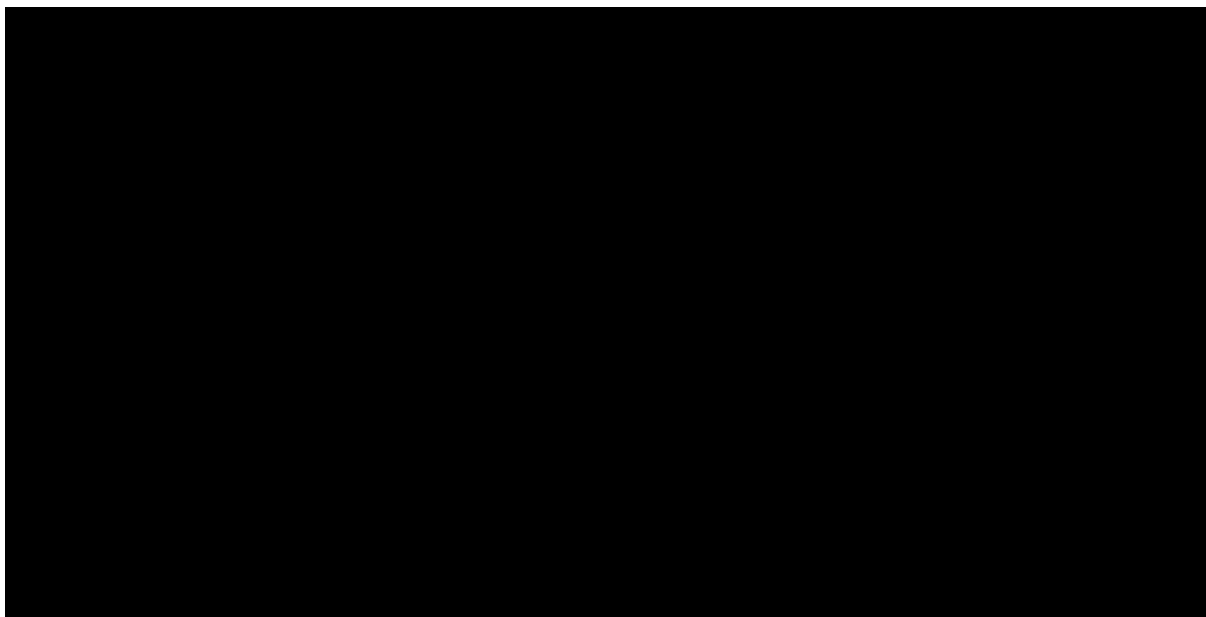


Wykres 34.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/Form+TIO – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.2.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/Form+TIO pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BUD/Form+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BUD/Form+TIO. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BUD/Form+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 35.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 123).

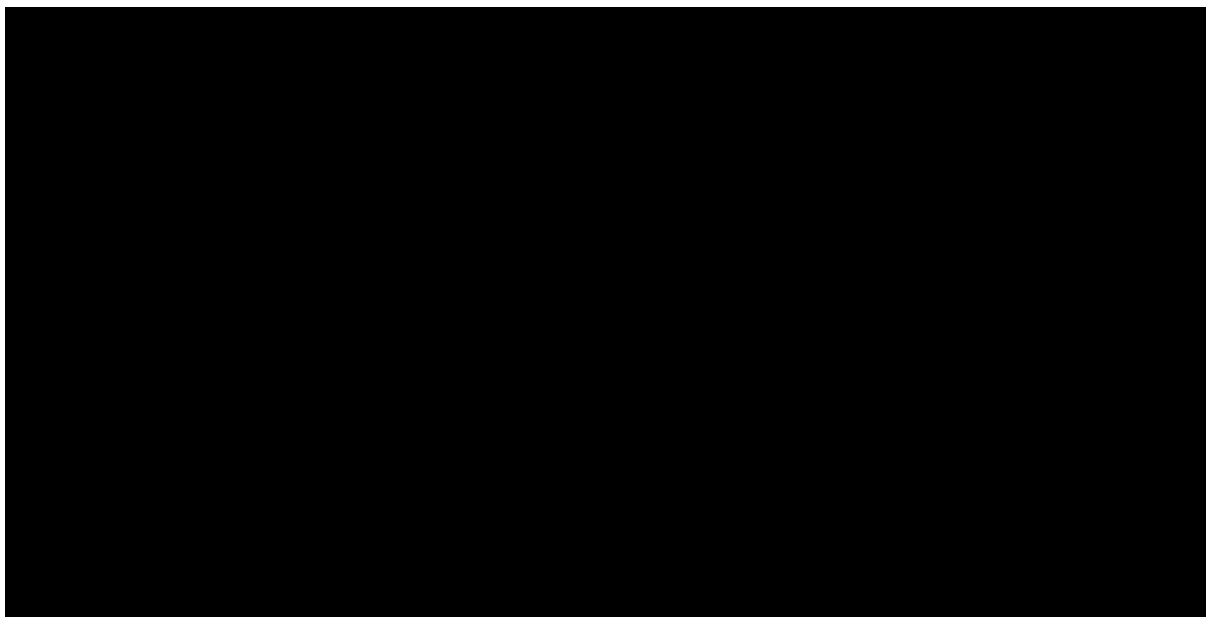
Tabela 123.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – LY – perspektywa NFZ+pacjent

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BUD/FORM+TIO dla progów opłacalności

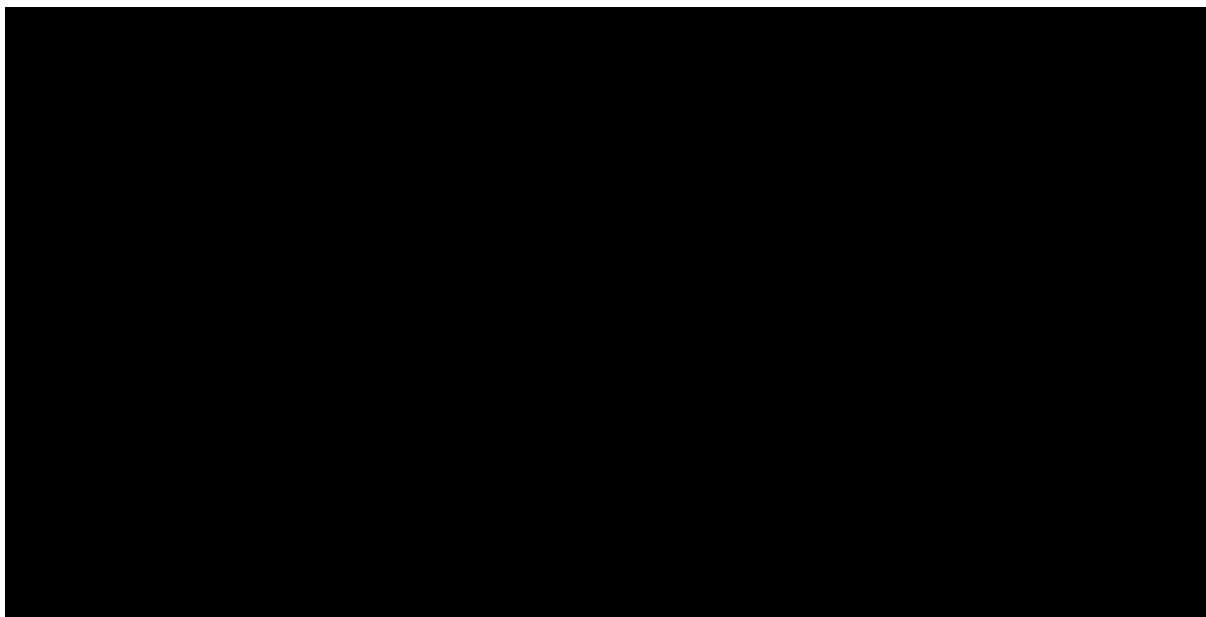


Wykres 36.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/Form+TIO – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.3. FF/UMEC/VI vs. BDP/Form/BGLY****5.3.2.3.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/Form/BGLY pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BDP/Form/BGLY.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BDP/Form/BGLY. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BDP/Form/BGLY (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 37.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ+pacjent



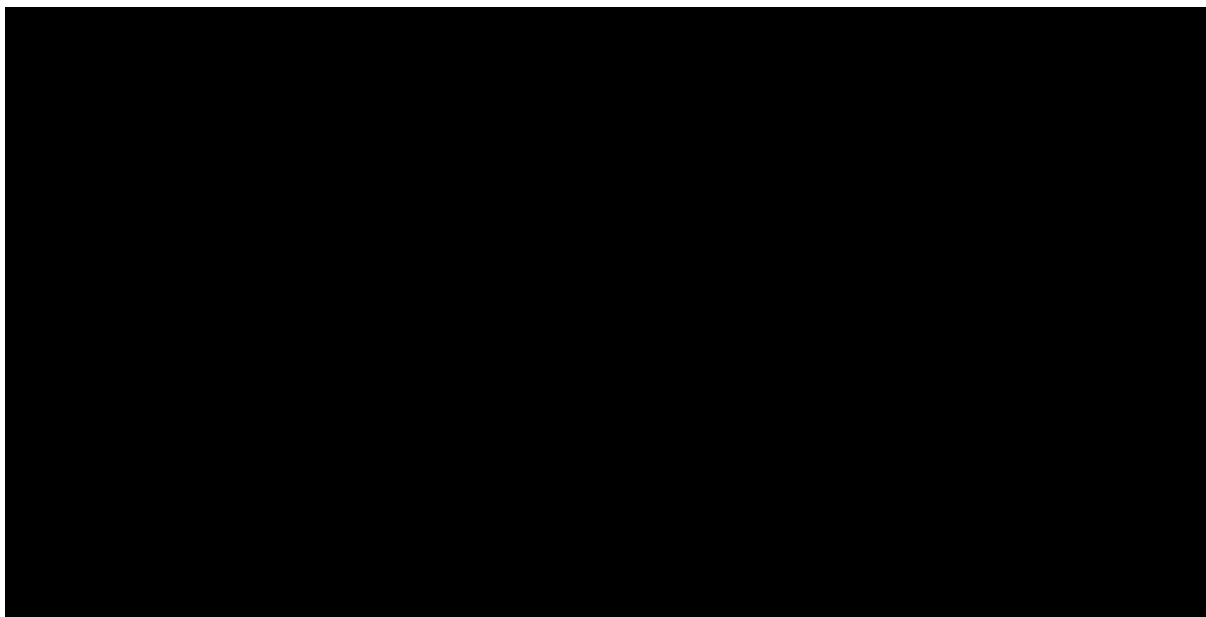
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 124).

Tabela 124.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – QALY – perspektywa NFZ+pacjent

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY.

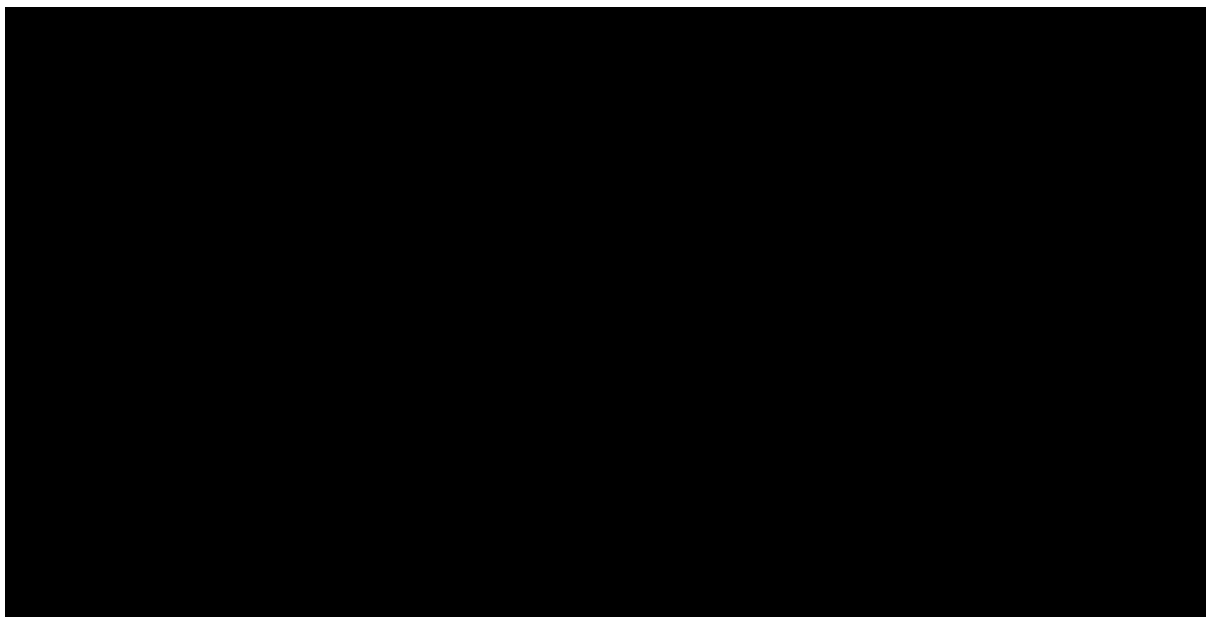
Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BDP/FORM/BGLY dla progów opłacalności ■

Wykres 38.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/Form/BGLY – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.3.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/Form/BGLY pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BDP/Form/BGLY.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BDP/Form/BGLY. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BDP/Form/BGLY (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 39.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ+pacjent



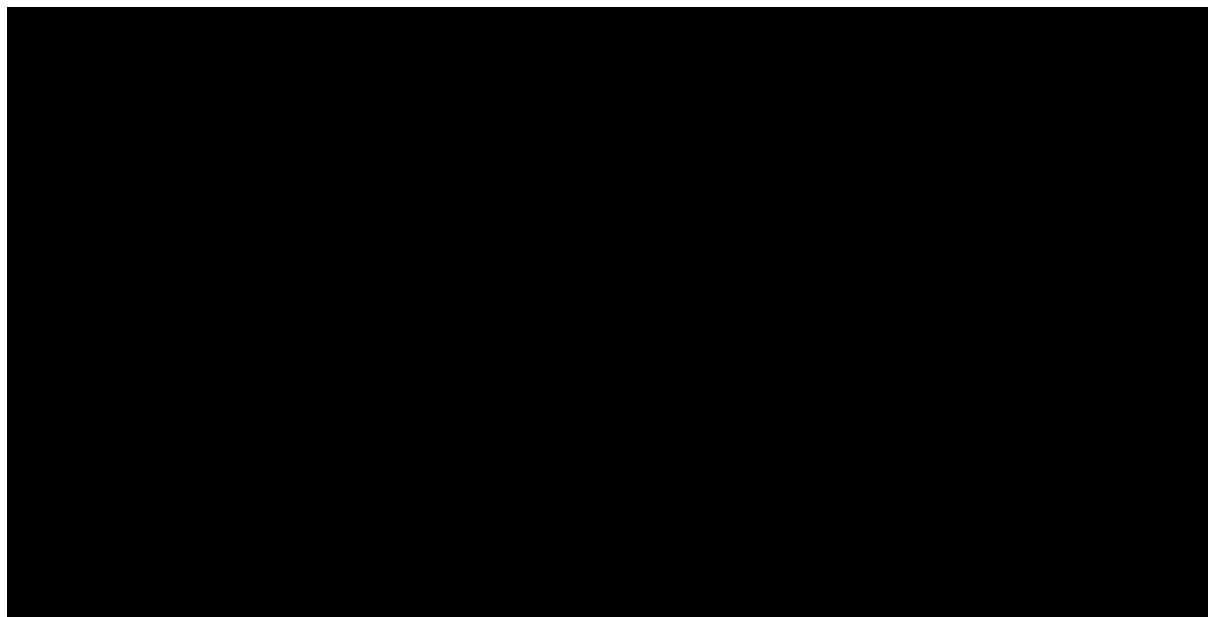
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 125).

Tabela 125.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY.

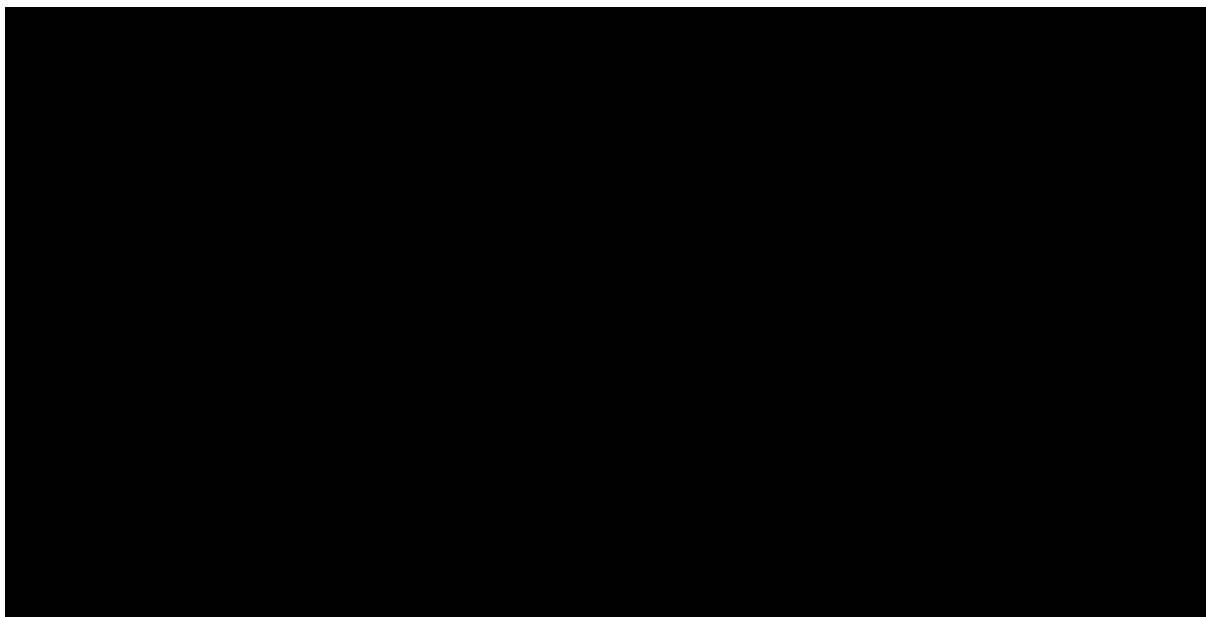
Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BDP/FORM/BGLY dla progów opłacalności ■

Wykres 40.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/Form/BGLY – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.4. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY****5.3.2.4.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL+BGLY.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią FP/SAL+BGLY. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią FP/SAL+BGLY (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 41.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ+pacjent



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 126).

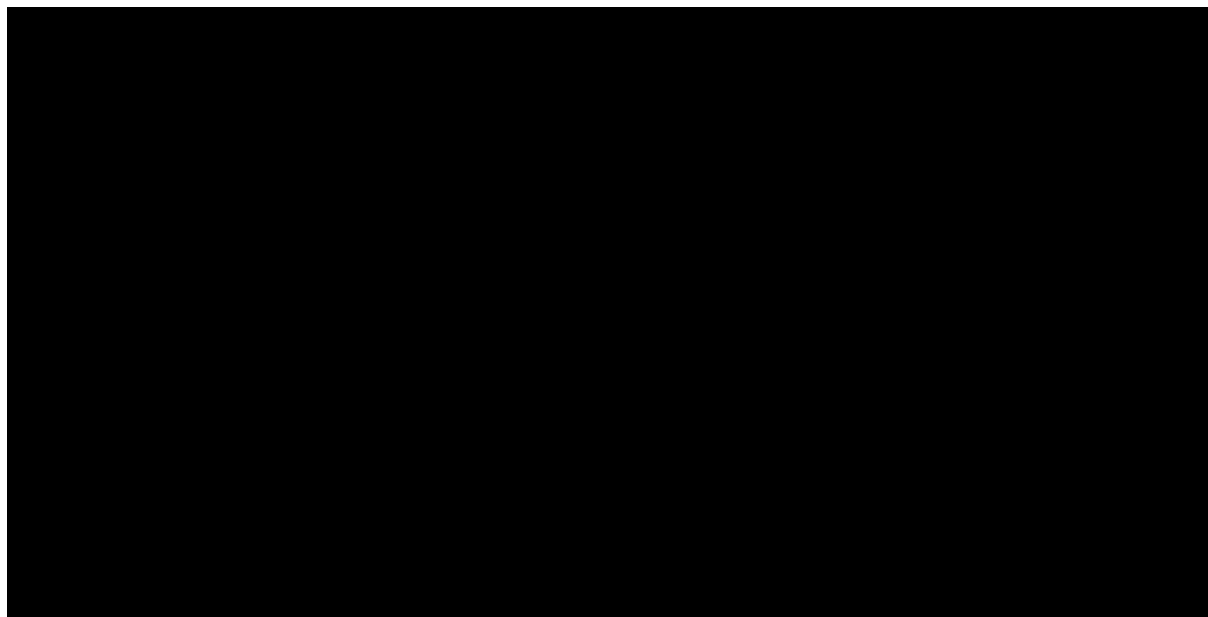
Tabela 126.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – QALY – perspektywa NFZ+pacjent

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem FP/SAL+BGLY dla progów opłacalności

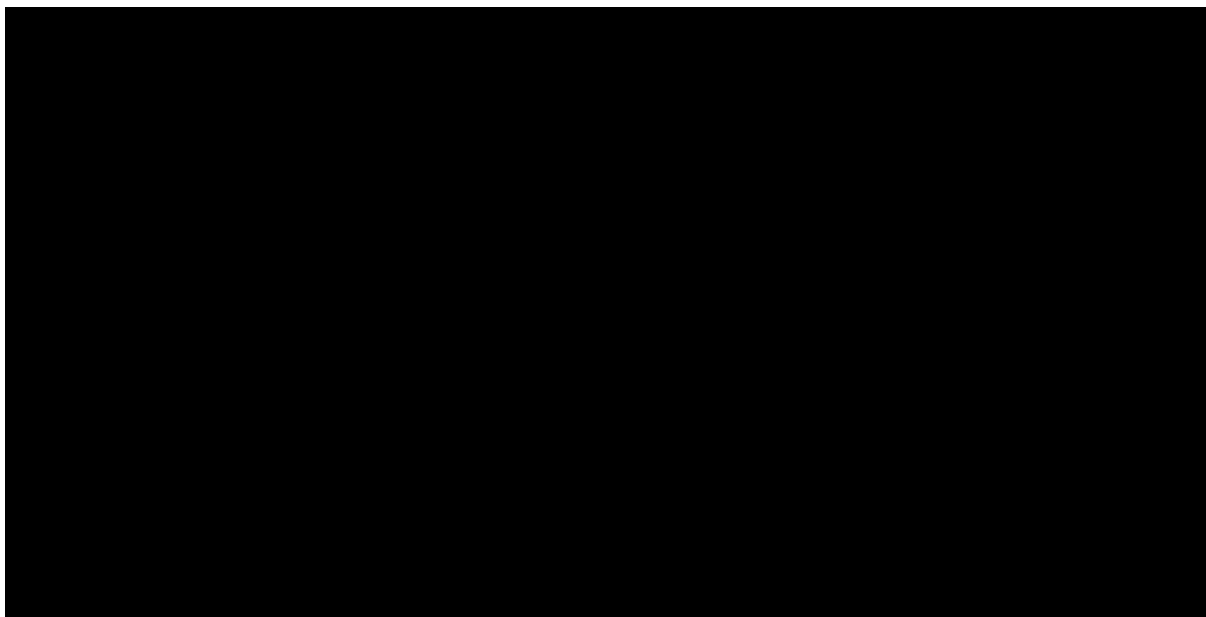


Wykres 42.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.4.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem FP/SAL+BGLY.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BGLY. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią FP/SAL+BGLY (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 43.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ+pacjent



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 127).

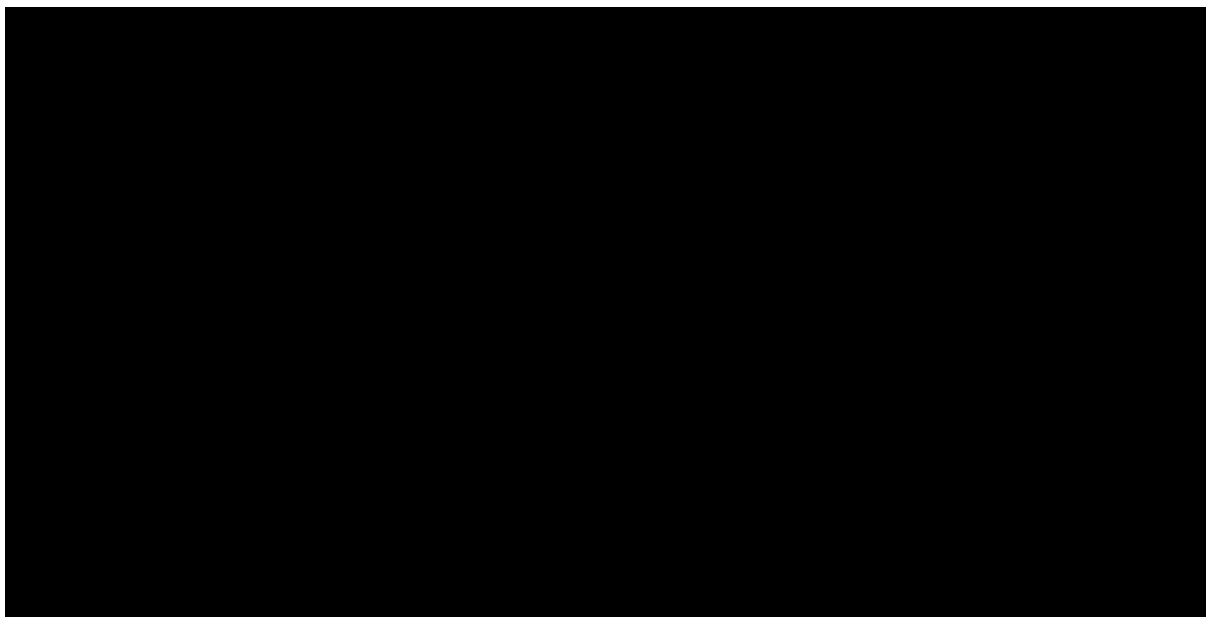
Tabela 127.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY – LY – perspektywa NFZ+pacjent

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem FP/SAL+ BGLY dla progów opłacalności

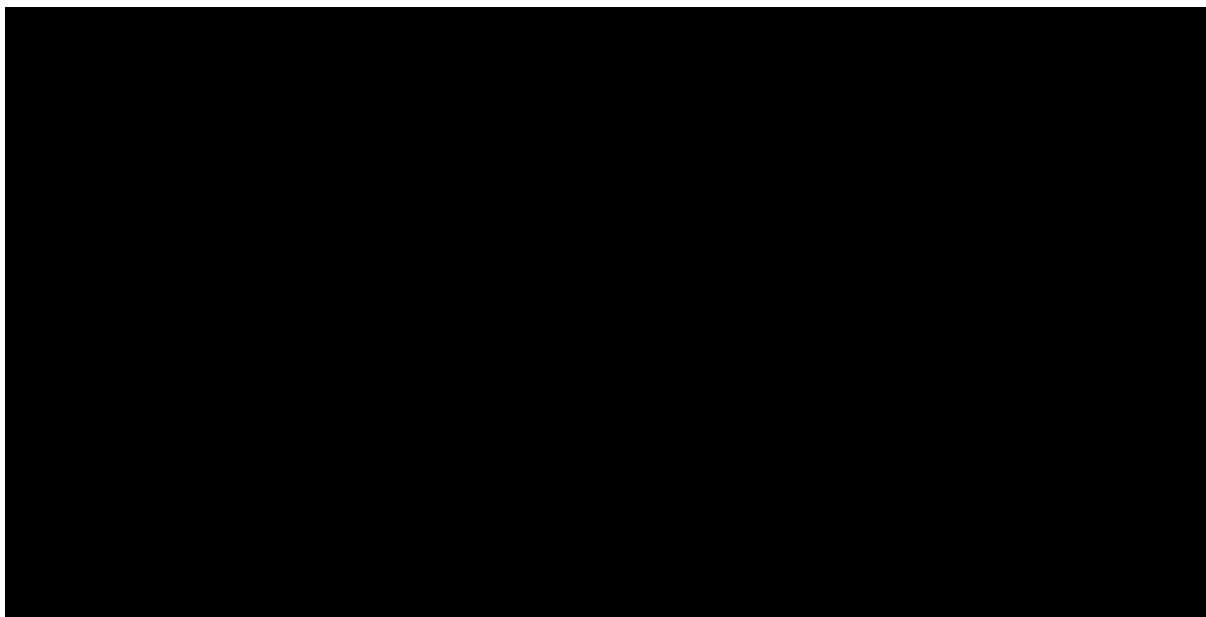


Wykres 44.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.5. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM****5.3.2.5.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BUD/FORM.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BUD/FORM.

Wykres 45.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ+pacjent



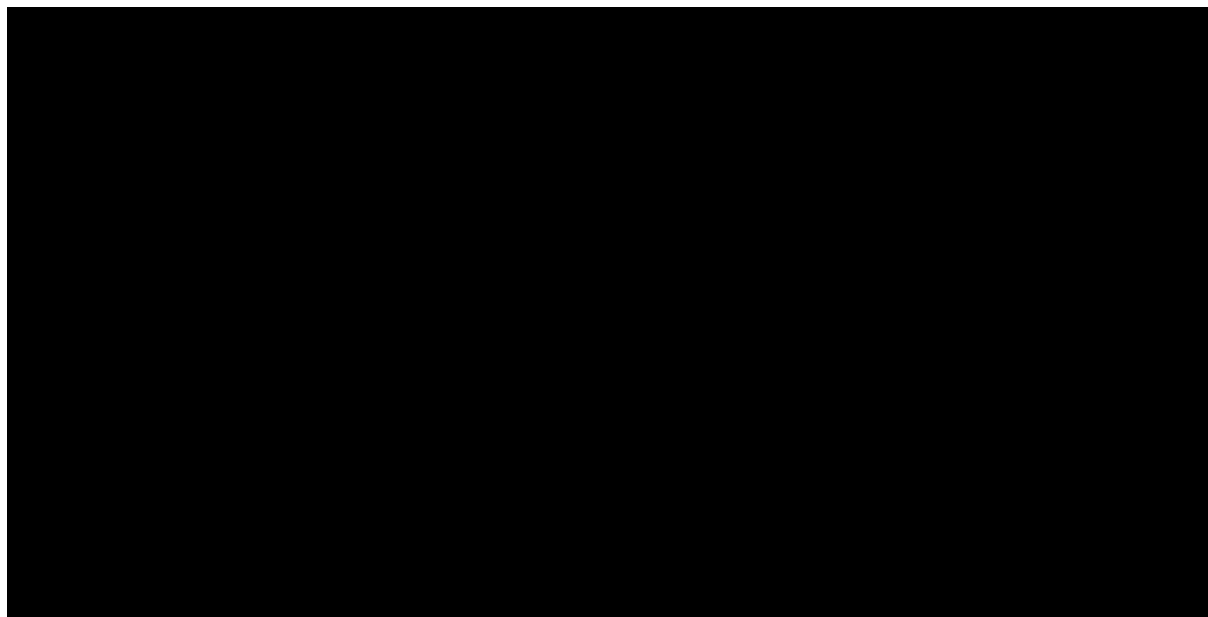
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 128).

Tabela 128.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – QALY – perspektywa NFZ+pacjent

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM.

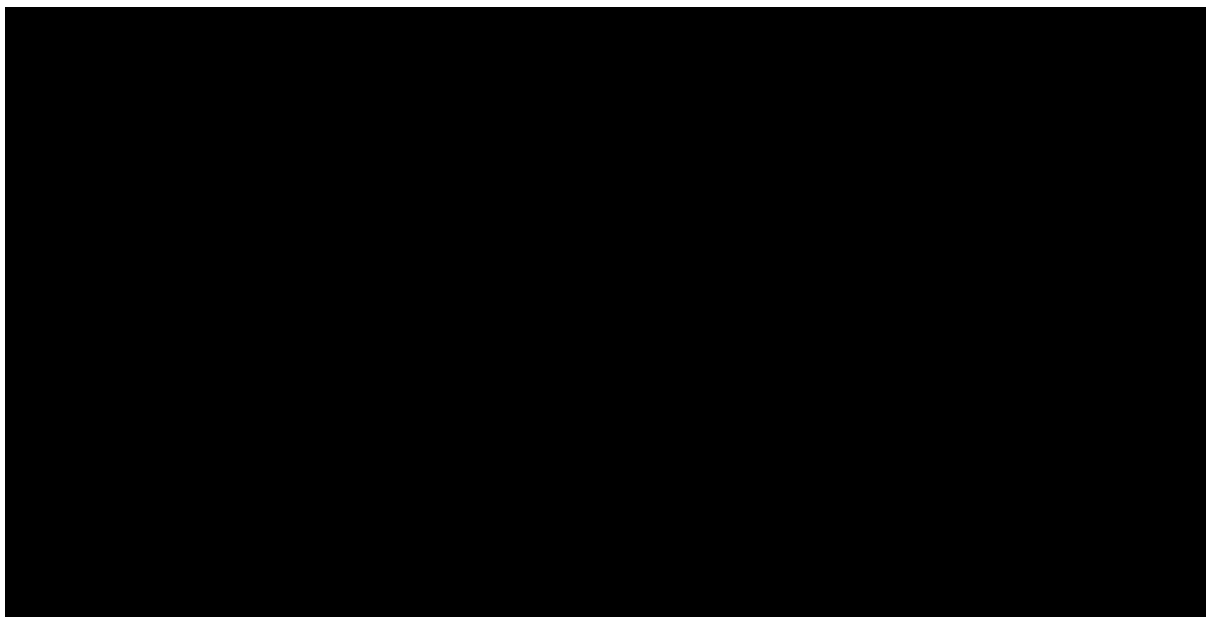
Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BUD/FORM dla progów opłacalności ■
 ■

Wykres 46.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.5.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BUD/FORM.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BUD/FORM.

Wykres 47.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ+pacjent



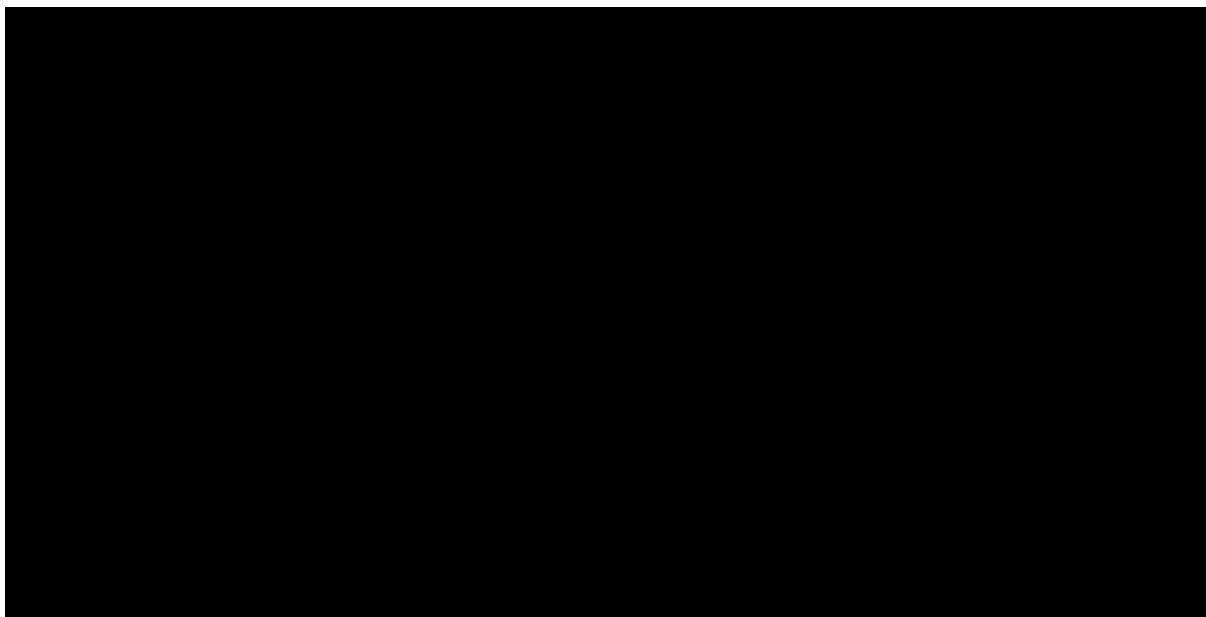
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 129).

Tabela 129.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – LY – perspektywa NFZ+pacjent

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM.

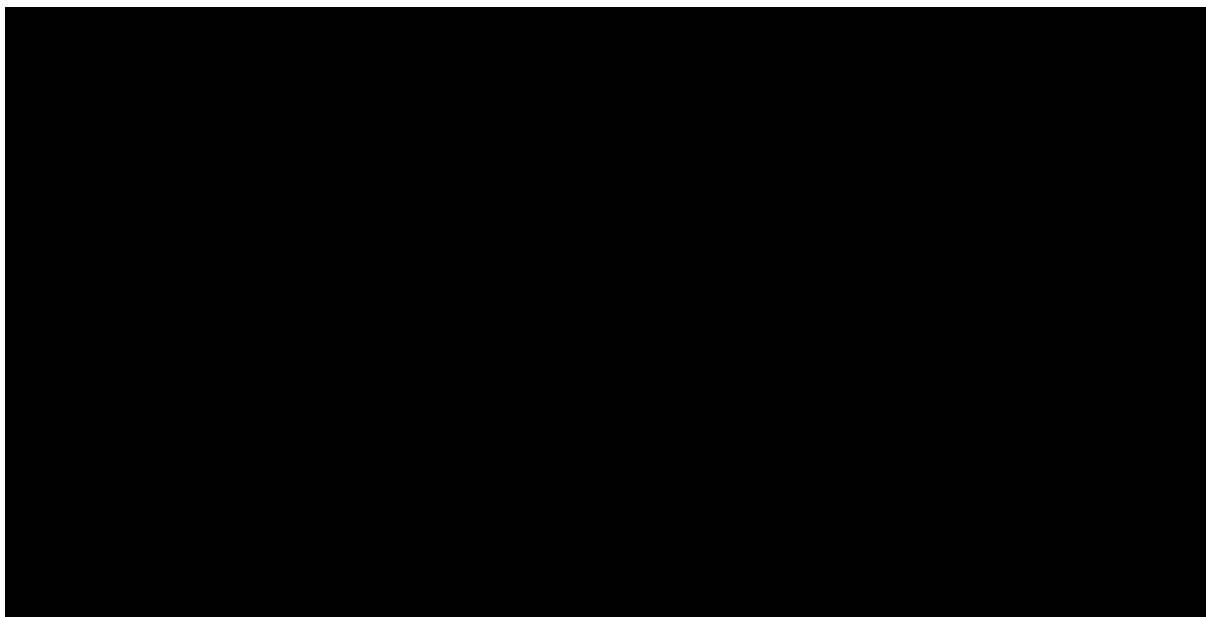
Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BUD/FORM dla progów opłacalności ■
 ■

Wykres 48.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.6. FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO****5.3.2.6.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BDP/FORM+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BDP/FORM+TIO. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BDP/FORM+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 49.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 130).

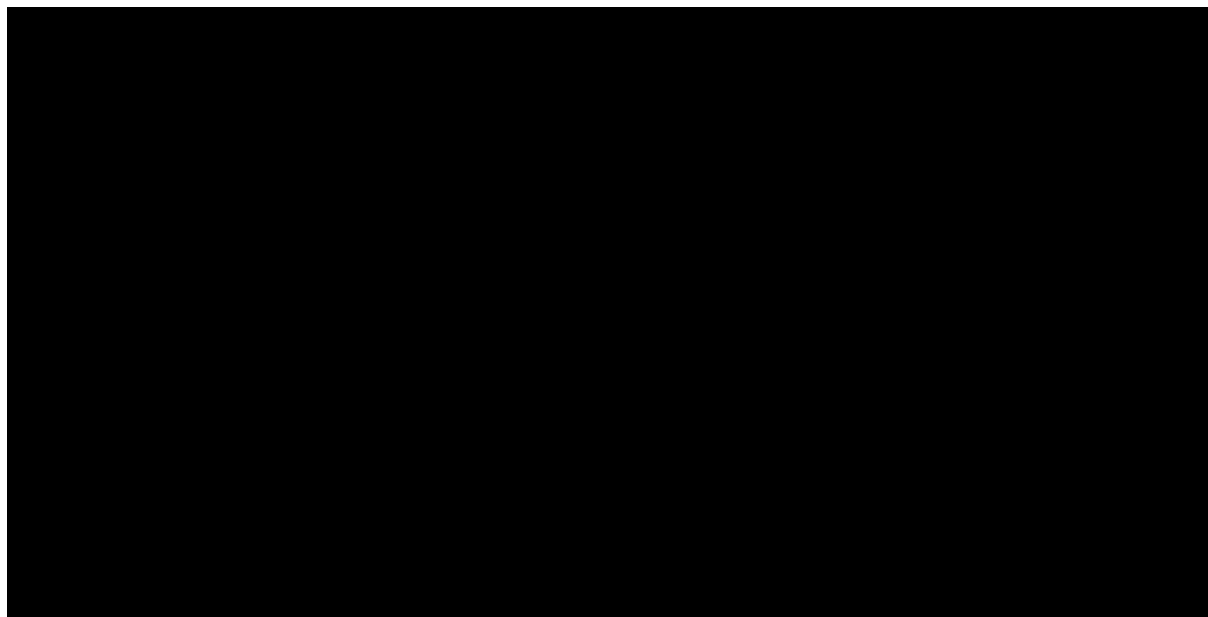
Tabela 130.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – QALY – perspektywa NFZ+pacjent

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BDP/FORM+TIO dla progów opłacalności

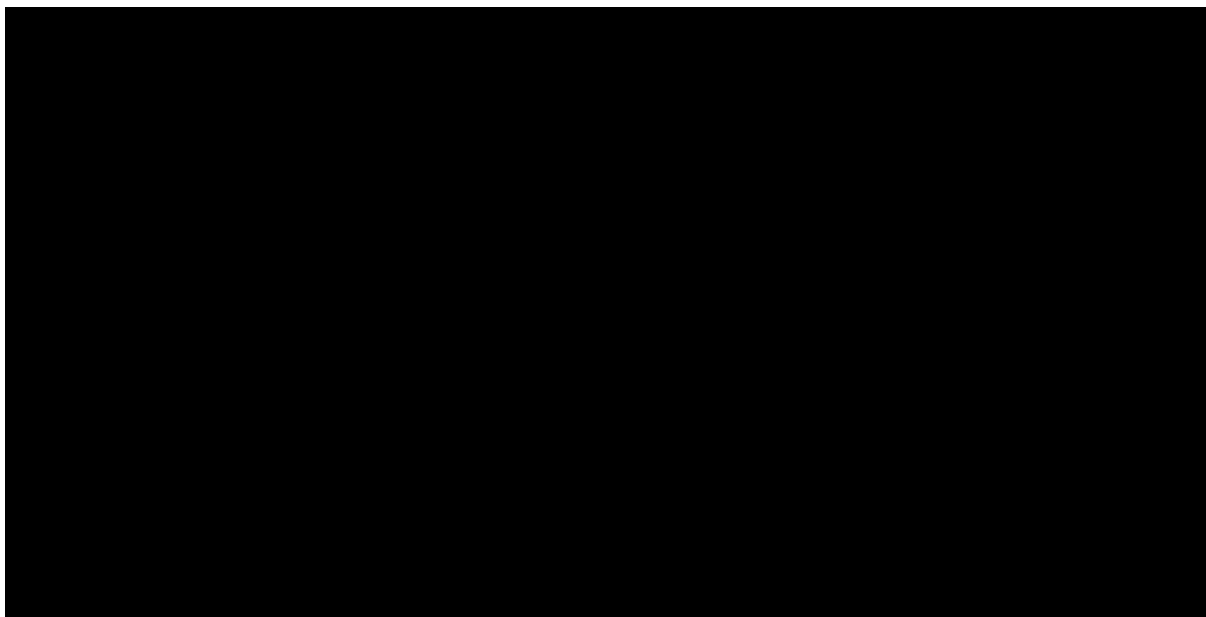


Wykres 50.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/Form+TIO – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.6.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/Form+TIO pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem BDP/Form+TIO.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią BDP/Form+TIO. [REDACTED] wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI dominuje nad terapią BDP/Form+TIO (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 51.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 131).

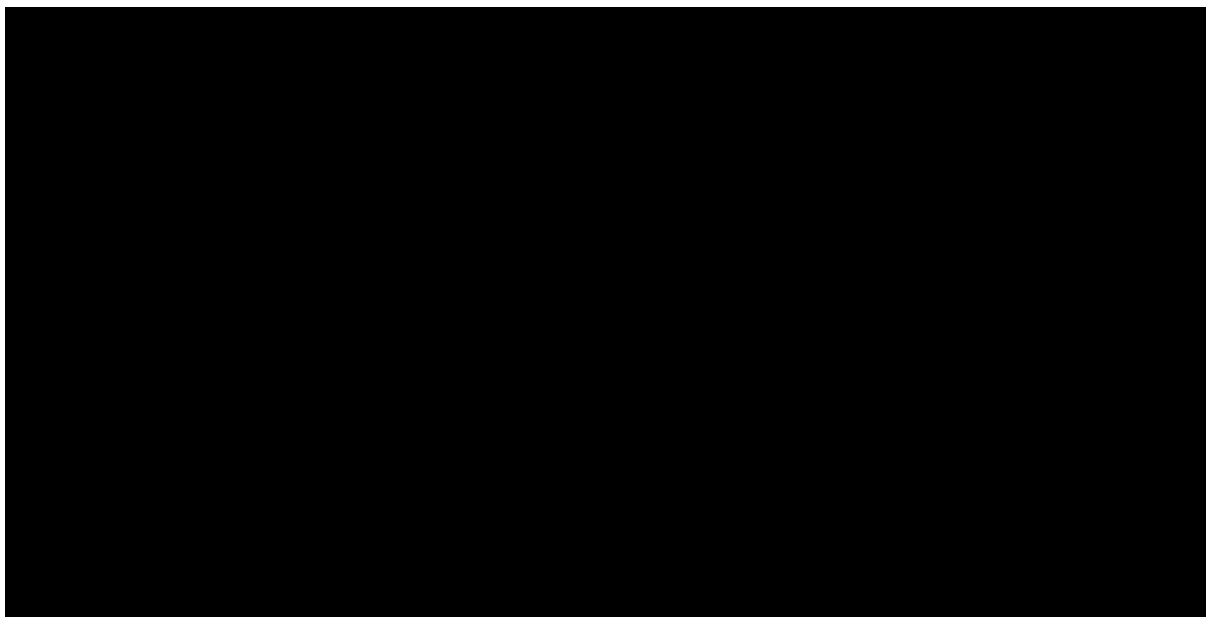
Tabela 131.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – LY – perspektywa NFZ+pacjent

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem BDP/FORM+TIO dla progów opłacalności

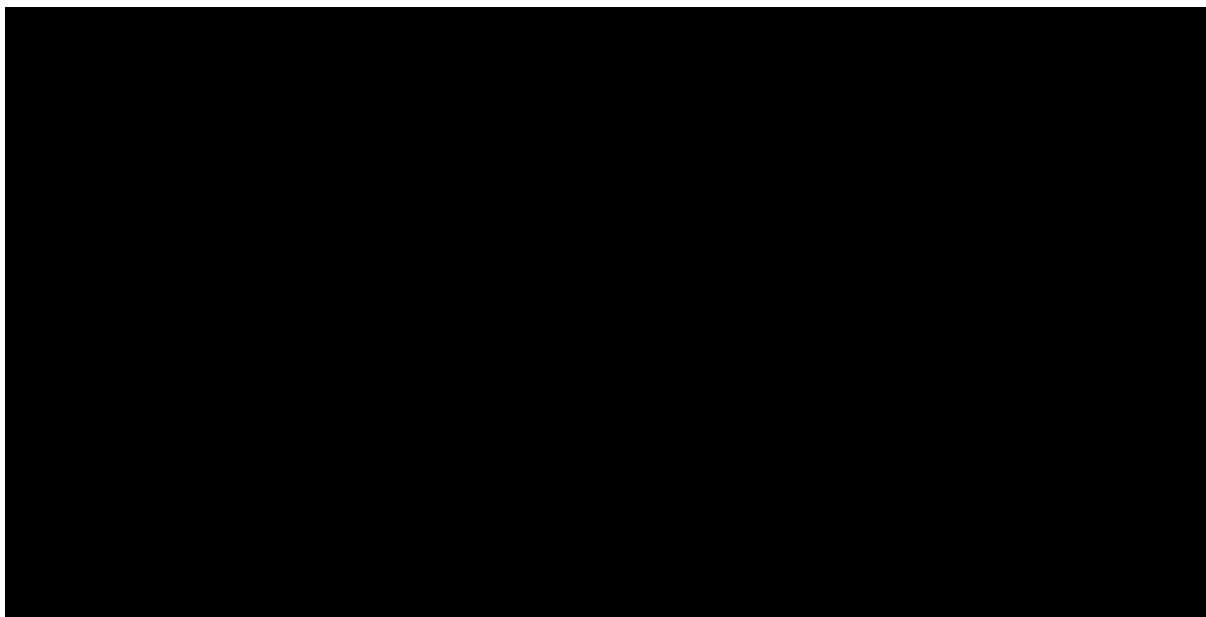


Wykres 52.**Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.7. FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI****5.3.2.7.1. QALY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem UMEC/VI.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią UMEC/VI.

Wykres 53.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ+pacjent



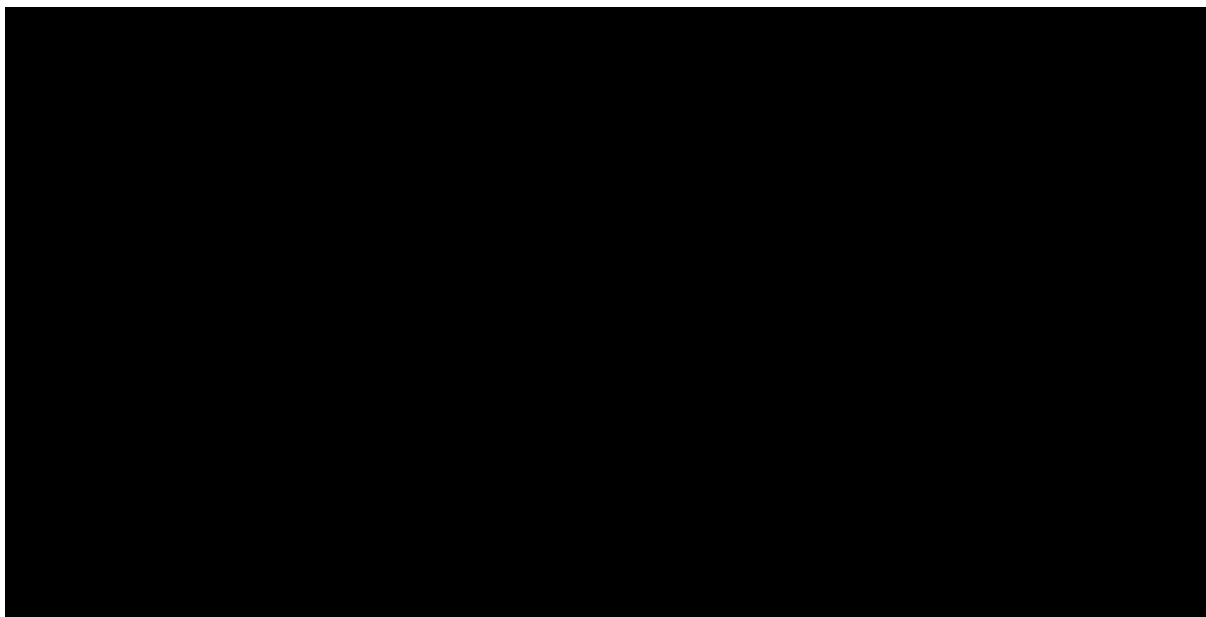
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 132).

Tabela 132.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – QALY – perspektywa NFZ

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	■	■	■	■

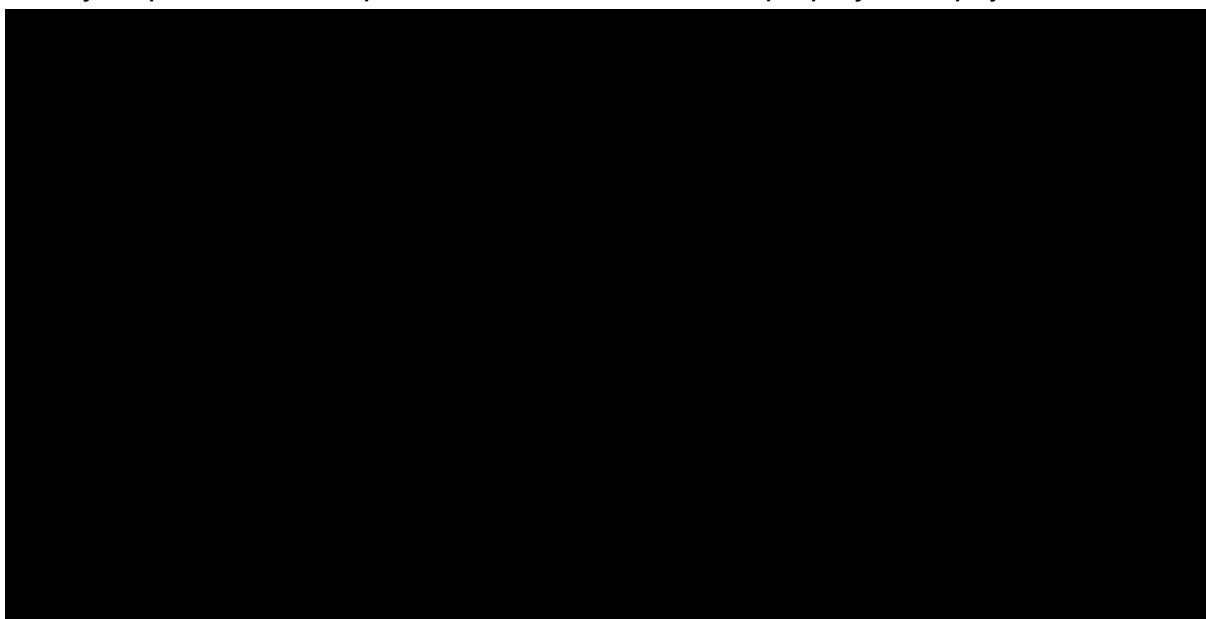
Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem UMEC/VI dla progów opłacalności ■
 ■

Wykres 54.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ+pacjent****5.3.2.7.2. LY**

Analiza wykresu dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI pozwala stwierdzić, że [] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem UMEC/VI.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia FF/UMEC/VI daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią UMEC/VI.

Wykres 55.**Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ+pacjent**

W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 133).

Tabela 133.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ

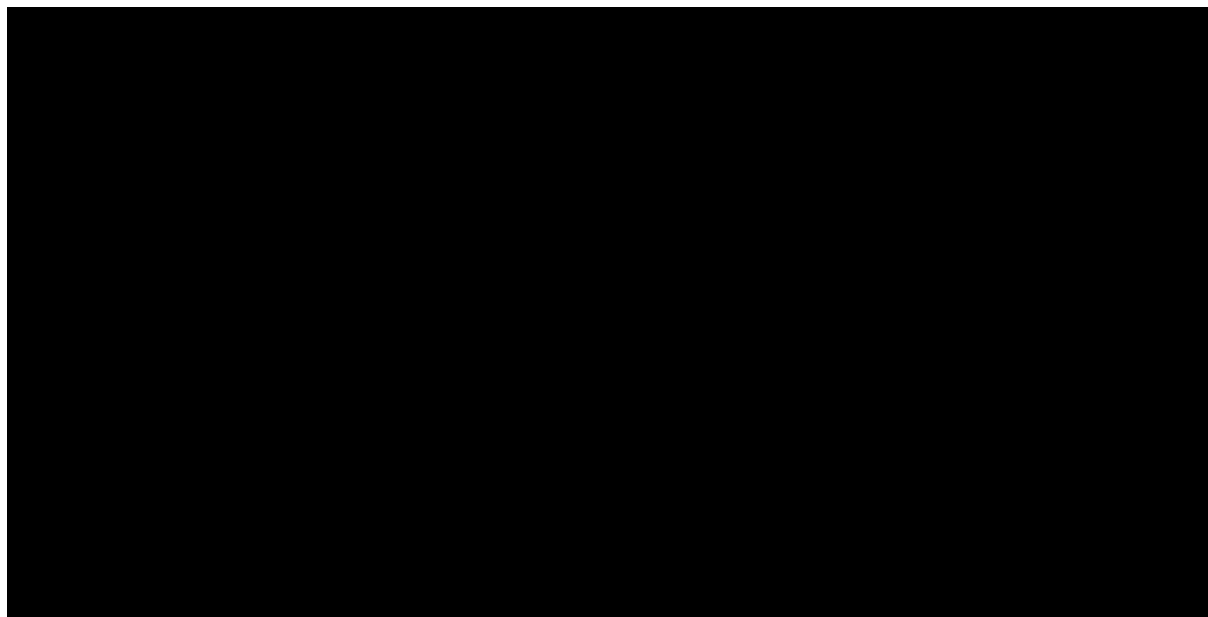
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI.

Prawdopodobieństwo opłacalności FF/UMEC/VI względem UMEC/VI dla progów opłacalności ■
 ■

Wykres 56.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ+pacjent



6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 134). W obrębie każdego scenariusza parametry wykorzystane w modelu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 134.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
CC1	Koszty komparatorów (na podstawie danych sprzedażowych)	Średnia z uwzględnieniem odpłatności dla pacjentów powyżej 75 r.ż	<i>CostComparator.user</i>	3.13.3
CC2		Średnia bez uwzględnienia odpłatności dla pacjentów powyżej 75 r.ż)		
CH1	Koszty stanów zdrowia (umiarkowane: 772,33 zł, ciężki: 1 962,41 zł, b.ciężki: 2 677,56 zł)	umiarkowany: 641,26 zł, ciężki: 1 781,90 zł, b.ciężki: 2 463,63 zł)	<i>CostHealth.user</i>	3.13.4
CE1	Koszty zaostrzeń (umiarkowane: 635,89 zł, ciężkie: 6 731,54 zł)	umiarkowane: 586,48 zł, ciężkie: 1 282,01 zł	<i>CostExacerbations.user</i>	3.13.5
CE2		umiarkowane: 635,89 zł, ciężkie: 1 593,39 zł)		
U1	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Rutten-van Molken 2011 (umiarkowane POChP: 0,787, ciężkie POChP: 0,750, b.ciężkie POChP: 0,647)	Na podstawie publikacji Einarson 2015 (umiarkowane POChP: 0,765, ciężkie POChP: 0,711, b.ciężkie POChP: 0,607)	<i>Utility.user</i>	3.12
U2		Na podstawie publikacji Einarson 2015 (umiarkowane POChP: 0,770, ciężkie POChP: 0,739, b.ciężkie POChP: 0,596)		
U3		Na podstawie publikacji Wacker 2016 (umiarkowane POChP: 0,84, ciężkie POChP: 0,81, b.ciężkie POChP: 0,74)		
TH1	Horyzont czasowy dożywności (34 lata)	1 rok	<i>TimeHorison.user</i>	2.7
TH2		5 lat		
D1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	<i>Discount.user</i>	2.10
C1	Compliance (na podstawie średniej z badania FULFIL i IMPACT)	Na podstawie publikacji Toy 2011	<i>Compliance.user</i>	3.11
C2		Na podstawie publikacji Kardas 2015		
M1	Śmiertelność we wstępnym modelu (uwzględniona)	Nieuwzględniona	<i>Trialmortality.user</i>	3.4.1
F1	Wyniki dla BUD/FORM z 52-tygodniowego okresu leczenia (niewzględnione)	Uwzględnione	<i>FEVBUDFORMafter52.user</i>	3.3
EX1	Średnia roczna liczba zaostrzeń (na podstawie badania FULFIL)	Na podstawie badania IMPACT	<i>Sourceexacerbations.user</i>	3.8
DT1	Przerywanie leczenia we wstępnym modelu (Uwzględnione)	Nieuwzględnione	<i>Discontinuation.user</i>	3.7.1

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
DM1	Przerywanie leczenia w modelu Markowa(uwzględnione)	Nieuwzględnione	<i>DiscontinuationMarkov.user</i>	3.7.2
DMT1	Przerywanie terapii w przypadku przejścia do stanu bardzo ciężkiego POChP pacjentów leczonych BDP/FORM/BGLY (analiza wrażliwości dotyczy wyłącznie porównania z BDP/FORM/BGLY) (Nieuwzględnione)	Uwzględnione	<i>DiscontinuationMarkovTrimbow.user</i>	2.2

W odpowiedzi na minimalne wymagania, w analizie przedstawiono dodatkowy wariant obliczeń dla technologii trójlekowych odpowiadający wynikom analizy minimalizacji kosztów dla poszczególnych porównań (scenariusz CMA). W ramach tego scenariusza, w przypadku porównania ze schematami trójlekowymi, przyjęto brak różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi interwencjami i przeprowadzono analizę w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, *Cost Minimization Analysis*). Założenie o braku różnic i przypisaniu schematom trójlekowym takich samych efektów zdrowotnych jak dla Trelegy® wynika z niepewnością wyników porównania pośredniego przeprowadzonego w analizie klinicznej. W obliczeniach zastosowano ten sam model co w analizie CUA, jedyna zmiana polegała na zrównaniu efektów zdrowotnych terapii trójlekowych ze skutecznością Trelegy®. Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone koszty terapii. W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie / jednostkę ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

6.2. Wyniki

6.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

6.2.1.1. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO

Tabela 135.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – FP/SAL+TIO			Inkrementalne					Wnioskowanie				
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER	
												ICUR	ICER			
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
31	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
32	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
33	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
34	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
35	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
37	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
38	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
39	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
40	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
41	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
42	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
43	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
44	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
45	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
46	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
47	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
49	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
50	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – FP/SAL+TIO			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

6.2.1.2. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO

Tabela 136.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BUD/FORM+TIO			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

6.2.1.3. FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY

Tabela 137.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BDP/FORM/BGLY			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															
25															
26															
27															
28															
29															
30															
31															
32															
33															
34															
35															
36															
37															
38															
39															
40															
41															
42															
43															
44															
45															
46															
47															
48															
49															
50															
51															
52															
53															
54															
55															
56															
57															
58															
59															
60															
61															
62															
63															
64															
65															
66															
67															
68															
69															
70															
71															
72															
73															
74															
75															
76															
77															
78															
79															
80															
81															
82															
83															
84															
85															
86															
87															
88															
89															
90															
91															
92															
93															
94															
95															
96															
97															
98															
99															
100															

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BDP/FORM/BGLY			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

6.2.1.4. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY

Tabela 138. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – FP/SAL+BGLY			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

Scenariusz z	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – FP/SAL+BGLY			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

6.2.1.5. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM

Tabela 139.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs BUD/FORM – perspektywa NFZ

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BUD/FORM			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BUD/FORM			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

6.2.1.6. FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO

Tabela 140. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BDP/FORM+TIO			Inkrementalne				Wnioskowanie				
	QALY	LY	Koszty[PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BDP/FORM+TIO			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

6.2.1.7. FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Tabela 141. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – UMEC/VI			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – UMEC/VI			Inkrementalne						Wnioskowanie		
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

6.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

6.2.2.1. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO

Tabela 142.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ + pacjent

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – FP/SAL+TIO			Inkrementalne						Wnioskowanie		
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

6.2.2.2. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO

Tabela 143.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ + pacjent

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BUD/FORM+TIO			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BUD/FORM+TIO			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

6.2.2.3. FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY

Tabela 144.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ + pacjent

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BDP/FORM/BGLY			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BDP/FORM/BGLY			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

6.2.2.4. FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY

Tabela 145. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ + pacjent

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – FP/SAL+BGLY			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty[PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – FP/SAL+BGLY			Inkrementalne						Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty[PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER	
												ICUR	ICER			

6.2.2.5. FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM

Tabela 146.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs BUD/FORM – perspektywa NFZ + pacjent

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BUD/FORM			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BUD/FORM			Inkrementalne					Wnioskowanie				
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER	
												ICUR	ICER			
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

6.2.2.6. FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO

Tabela 147. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ + pacjent

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BDP/FORM+TIO			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – BDP/FORM+TIO			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

6.2.2.7. FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Tabela 148.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ + pacjent

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – UMEC/VI			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty[PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER
												ICUR	ICER		

Scenariusz	Całkowite – FF/UMEC/VI			Całkowite – UMEC/VI			Inkrementalne					Wnioskowanie				
	QALY	LY	Koszty[PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICER (LY)	Cena progowa [PLN]		ICUR	ICER	
												ICUR	ICER			
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazy informacji medycznych pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.2.1. W wyniku przeszukania odnaleziono abstrakt do publikacji Zhang 2017 [48].

Publikacja Zhang 2017 [48] dotyczy analizy kosztów-efektywności dla pacjentów z POChP. Oceniano efekty zdrowotne terapii preparatem Trelegy® w porównaniu do leczenia schematem BUD/FROM. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 149.
Wyniki modelu Zhang 2017 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki inkrementalne Zhang 2017	Wyniki inkrementalne analizy
	FF/UMEC/VI vs. BUD/FROM	FF/UMEC/VI vs. BUD/FROM
QALY	0,478	■
LYG	0,767	■

Uzyskane w analizie Zhang 2017 inkrementalne wartości QALY oraz LY wynoszą odpowiednio 0,478 oraz 0,767, natomiast w niniejszej analizie wynoszą ■. Ze względu na dostępność wyłącznie abstraktu do publikacji Zhang 2017 nie ma możliwości określenia przyczyn tych różnic.

7.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano niesystematycznie bazę MEDLINE (przez PubMed) w celu odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki można było porównać z wynikami modelu. W wyniku przeszukania odnaleziono 1 publikację. Zaprezentowane w niej wyniki zestawiono z wynikami analizy.

W publikacji Dang-Tan 2017 [49] zaprezentowano wyniki pochodzące z retrospektywnego badania obserwacyjnego wśród pacjentów z Kanady z POChP na podstawie danych pochodzących z ubezpieczenia zdrowotnego. Pacjenci włączeni do badania mieli co najmniej 40 lat, a otrzymane przez nich leczenie zostało rozliczone w ramach ubezpieczenia zdrowotnego pomiędzy 1 styczniem 2001, a 31 grudnia 2010. Do badania zostali włączeni tylko Ci pacjenci, dla których na moment pobierania informacji były dostępne 2-letnie dane. Do badania łącznie włączono dane dla 53 349 pacjentów. Dla 25 259 pacjentów nie zostało zaobserwowane wystąpienie zaostrzeń w trakcie trwania obserwacji. Dla pozostałych 28 090 pacjentów częstość zaostrzeń wyniosła 22,7 na 100 pacjentolat dla zaostrzeń umiarkowanych i 11,6 na 100 pacjentolat dla zaostrzeń ciężkich. W przeliczeniu na wszystkich pacjentów (z zaostrzeniami i bez) częstość występowania zaostrzeń umiarkowanych wynosi 0,124, natomiast dla zaostrzeń ciężkich 0,063.

Tabela 150.
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Dang-Tan 2017 w odniesieniu do liczby zaostrzeń przypadających na 1 pacjenta

	Umiarkowane zaostrzenie	Ciężkie zaostrzenie
Dang-Tan 2017 [49]	0,124	0,063
Wyniki analizy – wstępny model	██████████	██████████
Wyniki analizy – model Markowa	██████████	██████████

* różnicowane w zależności od terapii

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość dla pacjentów, u których zastosowano FF/UMEC/VI wynosi ██████████, natomiast oczekiwana średnia wartość LY dla tych pacjentów wynosi ██████████.

W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a:

- FP/SAL+TIO wynosi ██████████
- BUD/FORM+TIO wynosi ██████████
- BDP/FORM/BGLY wynosi ██████████
- FP/SAL+BGLY wynosi ██████████,
- BUD/FORM wynosi ██████████,
- BDP/FORM+TIO wynosi ██████████,
- UMEC/VI wynosi ██████████.

Wyniki analizy podstawowej

Perspektywa NFZ

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wynosi ██████████.

Różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a:

- FP/SAL+TIO wynosi ██████████
- BUD/FORM+TIO wynosi ██████████
- BDP/FORM/BGLY wynosi ██████████
- FP/SAL+BGLY wynosi ██████████
- BUD/FORM wynosi ██████████
- BDP/FORM+TIO wynosi ██████████
- UMEC/VI wynosi ██████████

W przypadku porównania z wszystkimi obecnie refundowanymi terapiami trójlekowymi (FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO, FP/SAL+BGLY oraz BDP/FORM+TIO) terapia FF/UMEC/VI jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach).

W przypadku schematów BDP/FORM/BGLY, BUD/FORM oraz UMEC/VI koszt uzyskania jednego QALY jest znacznie niższy od przyjętego progu opłacalności i wynosi odpowiednio ██████████

Perspektywa NFZ+pacjent

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii FF/UMEC/VI wynosi [REDACTED]

Różnica pomiędzy FF/UMEC/VI a:

- FP/SAL+TIO wynosi [REDACTED]
- BUD/FORM+TIO wynosi [REDACTED]
- BDP/FORM/BGLY wynosi [REDACTED]),
- FP/SAL+BGLY wynosi [REDACTED]
- BUD/FORM wynosi [REDACTED]
- BDP/FORM+TIO wynosi [REDACTED]
- UMEC/VI wynosi [REDACTED]

W przypadku porównania z BDP/FORM/BGLY terapia FF/UMEC/VI jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach).

W przypadku porównania z pozostałymi schematami koszt uzyskania jednego QALY jest znacznie niższy od przyjętego progu opłacalności i wynosi [REDACTED] dla porównania z FP/SAL+TIO, [REDACTED] dla porównania z BUD/FORM+TIO, [REDACTED] dla porównania z FP/SAL+BGLY, [REDACTED] dla porównania z BUD/FORM, [REDACTED] dla porównania z BDP/FORM+TIO oraz [REDACTED] dla porównania z UMEC/VI.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (wyniki względem QALY)

Wyniki z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) wskazują, że z prawdopodobieństwem bliskim lub równym [REDACTED] terapia z zastosowaniem FF/UMEC/VI jest bardziej opłacalna od komparatorów.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W perspektywie NFZ w każdym z wariantów analizy FF/UMEC/VI dominuje nad BDP/FORM+TIO. W przypadku porównań z FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO oraz FP/SAL+BGLY Trelegy® dominuje nad komparatorem we wszystkich scenariuszach, oprócz scenariusza C1 (polegającego na uwzględnieniu *compliance* na podstawie badania Toy 2011). Niemniej w przypadku tego scenariusza Trelegy® nadal jest interwencją opłacalną. W przypadku porównania z BDP/FORM/BGLY w większości scenariuszy Trelegy® jest interwencją opłacalną, w przypadku kilku scenariuszy dominuje nad Trimbrow.

W perspektywie NFZ w porównaniu ze schematem BUD/FORM największy wzrost wartości ICUR [REDACTED] uzyskano przy uwzględnieniu scenariusza TH1 (polegającego na uwzględnieniu rocznego horyzontu analizy), natomiast największy spadek ICUR ([REDACTED] spowodował scenariusz C1 (polegający na uwzględnieniu *compliance* na podstawie badania Toy 2011).

W porównaniu ze schematem UMEC/VI największy wzrost ICUR (██████████) spowodował scenariusz TH1 (polegający na uwzględnieniu rocznego horyzontu analizy) natomiast największy spadek (██████████) spowodował scenariusz CC1 (koszty komparatorów oszacowane na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z uwzględnieniem odpłatności dla pacjentów powyżej 75 r.ż.).

W perspektywie NFZ+pacjent w prawie każdym z wariantów analizy FF/UMEC/VI jest terapią opłacalną w porównaniu do komparatorów trójlekowych. Wyjątek stanowi porównanie z BDP/FORM+TIO w przypadku scenariusza TH1 (uwzględnienie rocznego horyzontu czasowego analizy), którym ICUR wynosi ██████████

W perspektywie NFZ+pacjent w porównaniu ze schematem BUD/FORM największy wzrost wartości ICUR (██████████) uzyskano przy uwzględnieniu scenariusza TH1 (polegającego na uwzględnieniu rocznego horyzontu analizy), natomiast największy spadek ICUR (██████████) spowodował scenariusz C1 (polegający na uwzględnieniu *compliance* na podstawie badania Toy 2011). W porównaniu ze schematem UMEC/VI największy wzrost ICUR (██████████) spowodował scenariusz TH1 (polegający na uwzględnieniu rocznego horyzontu analizy) natomiast największy spadek (██████████) spowodował scenariusz C1 (polegający na uwzględnieniu *compliance* na podstawie badania Toy 2011).

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie Trelegy® (FF/UMEC/VI) zamiast rozważanych komparatorów, wiąże się z wydłużeniem życia, w tym także skorygowanego jakością. W perspektywie NFZ, w przypadku czterech rozważanych komparatorów (FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO, FP/SAL+BGLY oraz BDP/FORM+TIO) analizowana terapia FF/UMEC/VI jest opcją dominującą, czyli przynosi lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach. W przypadku schematów BDP/FORM/BGLY, BUD/FORM oraz UMEC/VI koszt uzyskania jednego QALY oraz jednego LY jest znacznie niższy od przyjętego progu opłacalności.

9. OGRANICZENIA

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model [4] dostarczony przez zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Początkowy wiek kohorty oszacowano na podstawie charakterystyk pacjentów w badaniach FULFIL oraz IMPACT, w Polsce średni wiek pacjentów z POChP może się nieznacznie różnić od uwzględnionego w analizie. W badaniu Nowak 2017 średni wiek 2756 chorych z POChP wynosił 62 lata, natomiast w badaniu Boros 2012 średni wiek 8537 pacjentów powyżej 35 r.ż. wynosił około 64 lata.
- Efektywność Trelegy® oraz komparatorów, a także ryzyko wystąpienia zapalenia płuc oraz utratę z badania określono w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania.
- W modelu przyjęto uproszczone założenie, że średnia zmiana t-FEV1 w okresie 12 tygodni jest równoważna zmianie w okresie 24 tygodni leczenia.
- W modelu ze względu na brak danych dotyczących średniej zmiany wartości należnej FEV1 w 24 tyg. okresie leczenia dla schematów BDP/FORM/BGLY, BDP/FORM+TIO oraz UMEC/VI w tym okresie przyjęto brak różnic między tymi komparatorami a FF/UMEC/VI (Trelegy®).
- W przypadku schematów, dla których nie ma danych odnośnie do średniej zmiany wartości należnej FEV1 po 52 tygodniach leczenia założono, że w okresie 0-24 tygodnie pacjenci przechodzą zgodnie ze zmianą wartością należną FEV1 dla tego okresu, a następnie w czasie 25-25 tygodnie przechodzą między stanami zgodnie z macierzą przejść oszacowaną dla okresu 28 tygodni.
- W analizie założono, że pacjent leczony Trelegy® który osiągnie stan bardzo ciężki POChP przerywa leczenie. Takiemu pacjentowi naliczane są koszty przerywania leczenia. Założenie to wynika z zapisów ChPL Trelegy® zgodnie z którymi leczeni FF/UMEC/VI mogą być pacjenci w stanach od umiarkowanego do ciężkiego. W przypadku komparatorów nie ma takiego ograniczenia, zatem pacjenci którzy przejdą do stanu bardzo ciężkiego kontynuują leczenia rozpoczętym komparatorem.
- Zgodnie z oryginalnym modelem przyjęto, że spadek jakości życia związany z zapaleniem płuc jest porównywalny ze spadkiem jakości życia w przypadku wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku złożonego z flutykazonu furoinianu, umeklidynium i wilanterolu (Trelegy® Ellipta®, FF/UMEC/VI) podawanego z jednego inhalatora stosowanego w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w ramach leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z POChP stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β 2-agonistą.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na przewagę FF/UMEC/VI zarówno nad UMEC/VI, jak i BUD/FORM w zakresie analizowanych punktów końcowych. Terapia FF/UMEC/VI pozwala na znamienne statystycznie poprawę wartości parametru opisującego czynność płuc – t-FEV1. Stosowanie FF/UMEC/VI skutkuje także lepszą kontrolą objawów, w tym zmniejszeniem rocznej częstości zaostrzeń w stopniu umiarkowanym i ciężkim, zmniejszeniem odsetka pacjentów z zaostrzeniami POChP. Stosowanie FF/UMEC/VI w porównaniu z UMEC/VI wiąże się także z mniejszym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny [2].

Przewagę FF/UMEC/VI nad terapiami trójlekowymi, w tym nad nową trójlekową terapią złożoną zamkniętą w jednym inhalatorze (BDP/FORM/BGLY), odnotowano w przeprowadzonym porównaniu pośrednim w zakresie punktów końcowych związanych z czynnością płuc – zmianą t-FEV1 względem wartości wyjściowych. W przypadku trzech punktów końcowych (utrata z badania ogółem, zgon, zapalenie płuc), niemożliwe jest sformułowanie wniosków, gdyż zebrane dane najpewniej obarczone są następującymi ograniczeniami – w przypadku utraty z badania na uzyskany wynik może wpływać długość okresu leczenia w poszczególnych pracach, a w przypadku zgonów oraz zapalenia płuc może wpływać niewielka liczba zdarzeń raportowanych w poszczególnych pracach [2].

W modelu początkowy rozkład pacjentów na stadia zaawansowania POChP (stadium umiarkowane i ciężkie) obliczono przy wykorzystaniu średniego odsetka wartości należącej FEV1, który oszacowano na podstawie początkowych charakterystyk pacjentów w badaniach FULFIL [8] oraz IMPACT [9]. Następnie na podstawie rozkładu normalnego zastosowanego do otrzymanego odsetka, obliczono prawdopodobieństwo przebywania pacjenta w danym stanie zaawansowania. Obliczone wartości przeskalowano, aby uwzględniły wyłącznie pacjentów w stadium umiarkowanym i ciężkim (populacja docelowa niniejszej analizy). Na podstawie tak przeprowadzonych obliczeń otrzymano, że 43,6% pacjentów znajduje się w umiarkowanym stopniu zaawansowania choroby, natomiast pozostałe 56,4% pacjentów w stopniu ciężkim.

W przeprowadzonej analizie klinicznej stwierdzono istotną statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI nad BUD/FORM w odniesieniu do zmiany t-FEV1 w 24-tygodniowym okresie leczenia. W przypadku porównania pośredniego z FP/SAL+TIO oraz BUD/FORM+TIO wykazano istotną

statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI w 12-tygodniowym okresie leczenia. Przyjęto założenie, że wyniki uzyskane dla 12 tygodni są równoważne 24-tygodniowemu okresowi leczenia. Dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI, BDP/FORM/BGLY oraz BDP/FPRM+TIO brak jest dostępnych danych dla 24-tygodniowego czasu leczenia. W analizie założono, że dla tych schematów nie ma różnic w skuteczności leczenia w okresie 24 tygodni.

W przeprowadzonej analizie klinicznej stwierdzono istotną statystycznie korzyść ze stosowania FF/UMEC/VI w porównaniu do UMEC/VI, BDP/FORM/BGLY oraz BDP/FORM+TIO w odniesieniu do czynności płuc (wyrażoną zwiększeniem t-FEV1 w 52 tyg. okresie leczenia). W przypadku porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM, w badaniu FULFIL dostępne są dane dla 52-tygodniowego okresu leczenia, jednak nie obejmują całej populacji włączanej do tego badania, ale tylko wybraną grupę pacjentów. Podgrupa ta została wybrana bez randomizacji, dlatego wyniki otrzymane w tym okresie zostały wykorzystane wyłącznie w analizie wrażliwości (wariant F1). W analizie podstawowej, dla pacjentów leczonych schematem BUD/FORM założono przechodzenie między stanami zgodnie z oszacowanymi prawdopodobieństwami. Również w przypadku schematów FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO oraz FP/SAL+BGLY, dla których nie ma danych dla 52-tygodniowego okresu leczenia, przyjęto przechodzenie między stanami zgodnie z obliczonymi prawdopodobieństwami.

Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania na początku modelu Markowa jest taki sam jak na koniec 52-tygodniowego okresu leczenia. Dodatkowo w obrębie każdego stadium podzielono populację pacjentów na tych, u których wystąpiły zaostrzenia w trakcie badania, oraz na tych bez zaostrzeń. Do podziału wykorzystano dane z raportu dołączonego do oryginalnego modelu [4]. W przypadku uwzględnienia w analizie wyłącznie danych dla 24-tygodniowego okresu obserwacji dla schematu BUD/FORM w zakresie zmiany wartości należnej FEV1 (analiza podstawowa), podział na pacjentów z/bez zaostrzeń przyjęto zgodnie z danymi dla 24-tygodniowego okresu obserwacji. W przypadku uwzględnienia danych odnośnie do zmiany wartości należnej FEV1 dla BUD/FORM po 52 tygodniowym okresie leczenia (analiza wrażliwości – wariant F1) wykorzystano podział po 52 tygodniach leczenia. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała istotne statystycznie radsze występowanie zaostrzeń w przypadku pacjentów leczonych Trelegy® w porównaniu do pacjentów leczonych UMEC/VI. W przypadku schematu BDP/FORM/BGLY oraz BDP/FORM+TIO różnice nie są istotne statystycznie. Dla pozostałych schematów, ze względu na brak danych, nie przeprowadzono porównania w analizie klinicznej.

Na podstawie wyników analizy klinicznej w niniejszej analizie uwzględniono jedno działanie niepożądane – zapalenie płuc. Jedynie dla schematu FF/UMEC/VI vs UMEC/VI wykazano istotne statystycznie różnice w występowaniu zapalenia płuc. W przypadku pozostałych schematów zostały uwzględnione takie same wartości jak dla Trelegy®. Prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia płuc przyjęto zgodnie z wynikami przedstawionymi w badaniu IMPACT. Dla schematu UMEC/VI uwzględnione prawdopodobieństwo wynosi 2,6%, natomiast dla pozostałych schematów 4,4%.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie radsze występowanie utraty z badania w grupie FF/UMEC/VI w porównaniu do UMEC/VI. W przypadku porównania Trelegy® vs FP/SAL+TIO

oraz FP/SAL+BGLY wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie częstszą utratę z badania w grupie FF/UMEC/VI. W przypadku pozostałych porównań otrzymane wyniki nie są istotne statystycznie. Ze względu na brak różnic wykazanych w analizie klinicznej przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia wśród pacjentów leczonych BUD/FORM, BDP/FORM/BGLY, BDP/FORM+TIO oraz BUD/FORM+TIO jest takie samo jak w przypadku pacjentów leczonych FF/UMEC/VI. Odsetek pacjentów przerywających leczenie Trelegy® oszacowano na podstawie danych z badania FULFIL (4,9%) oraz IMPACT (10,5%). Uwzględniając liczbę pacjentów biorącą udział w obu badaniach oszacowano wartość prawdopodobieństwa przerwania leczenia uwzględnioną w analizie – 9,5%. W przypadku schematów UMEC/VI, FP/SAL+TIO oraz FP/SAL+BGLY do oszacowania częstości utraty z badania wykorzystano raportowane w analizie klinicznej wskaźniki OR. Odniesiono je do oszacowanego prawdopodobieństwa dla Trelegy®. Obliczone prawdopodobieństwo przerwania leczenia dla tych schematów wynosi odpowiednio 12,9%, 6,1%, 5,5%.

Średnią roczną częstość zaostrzeń dla schematów FF/UMEC/VI oraz BUD/FORM zaczerpnięto z raportu do oryginalnego modelu, w którym zaprezentowano liczbę pacjentów z zaostrzeniami umiarkowanymi oraz ciężkimi w czasie trwania leczenia (liczba przypadków na pacjentolata). Wykorzystana w analizie wartość średniej rocznej częstości wystąpienia umiarkowanego zaostrzenia wynosi 0,179, natomiast dla ciężkiego zaostrzenia jest ona równa 0,041. Wyniki porównania bezpośredniego wykazały istotnie statystycznie mniejszą średnią roczną częstość zaostrzeń w porównaniu Trelegy® z BUD/FORM oraz Trelegy® z UMEC/VI. Z analizy klinicznej wynika, że nie ma istotnie statystycznych różnic w średniej rocznej częstości występowania zaostrzeń między Trelegy® a BDP/FORM/BGLY oraz BDP/FORM+TIO. Dla pozostałych komparatorów, w ramach analizy klinicznej ze względu na brak danych nie przeprowadzono porównania.

W analizie uwzględniono *compliance*, czyli zakres w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza. Ze względu na skomplikowany schemat terapii POChP (złożone schematy leczenia, wielokrotne stosowanie leku w ciągu dnia) pacjenci mają duże trudności praktyczne w stosowaniu się do zaleceń lekarza. W badaniu FULFIL 97,84% pacjentów przestrzegało zalecanej dawki (wartość dla 24-tygodniowego okresu leczenia), natomiast w badaniu IMPACT 98,23%. Średnia wartość z obu badań (98,17%) została uwzględniona w analizie podstawowej.

Podobnie jak w oryginalnym modelu wykorzystane w analizie podstawowej dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały zaczerpnięte z publikacji Rutten van Molken 2006 [30] (normy dla UK). Dodatkowo w analizie uwzględniono spadki wartości QALY związane z wystąpieniem zaostrzeń lub zapaleniem płuc. W żadnej z publikacji odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania nie raportowano takiego parametru. W niniejszej analizie wykorzystano wartości z oryginalnego modelu na podstawie wytycznych NICE dotyczących leczenia POChP [15]. Odpowiednio dla umiarkowanego, ciężkiego i bardzo ciężkiego zaostrzenia w analizie uwzględniono następujące wartości: -0,011, -0,020, -0,01.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie Trelegy® (FF/UMEC/VI) zamiast rozważanych komparatorów wiąże się z wydłużeniem życia skorygowanego jakością, a także z wydłużeniem przeżycia bez względu na jakość. W perspektywie NFZ, w przypadku czterech rozważanych komparatorów (FP/SAL+TIO, BUD/FORM+TIO, FP/SAL+BGLY oraz BDP/FORM+TIO) FF/UMEC/VI jest terapią dominującą, czyli przynosi lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach. W przypadku schematów BDP/FORM/BGLY, BUD/FORM oraz UMEC/VI koszt uzyskania jednego QALY oraz jednego LY jest znacznie niższy od przyjętego progu opłacalności.

- COPD: comparing generic and disease-specific instruments with focus on comorbidities. *BMC Pulmonary Medicine* 16(1):.
21. Nolan CM, Longworth L, Lord J, Canavan JL, Jones SE, Kon SSC, Man WD-C. (2016) The EQ-5D-5L health status questionnaire in COPD: validity, responsiveness and minimum important difference. *Thorax* 71(6):493–500.
 22. Miravittles M, Huerta A, Valle M, Garcia-Sidro P, Forne C, Crespo C, Lopez-Campos JL. (2015) Clinical variables impacting on the estimation of utilities in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 367.
 23. Miravittles M, Huerta A, Fernández-Villar JA, Alcázar B, Villa G, Forné C, Cuesta M, Crespo C, García-Río F. (2014) Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health and Quality of Life Outcomes* 12(1):.
 24. Lin F-J, Pickard AS, Krishnan JA, Joo MJ, Au DH, Carson SS, Gillespie S, Henderson AG, Lindenauer PK, McBurnie MA, Mularski RA, Naureckas ET, Vollmer WM, Lee TA. (2014) Measuring health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: properties of the EQ-5D-5L and PROMIS-43 short form. *BMC Medical Research Methodology* 14(1):.
 25. Solem C, Sun S, Sudharshan L, Macahilig C, Katyal M, Gao X. (2013) Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 641.
 26. Pickard AS, Yang Y, Lee TA. (2011) Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease. *Health and Quality of Life Outcomes* 9(1):26.
 27. Menn P, Weber N, Holle R. (2010) Health-related quality of life in patients with severe COPD hospitalized for exacerbations - comparing EQ-5D, SF-12 and SGRQ. *Health and Quality of Life Outcomes* 8(1):39.
 28. Szende A, Leidy NK, Ståhl E, Svensson K. (2009) Estimating health utilities in patients with asthma and COPD: evidence on the performance of EQ-5D and SF-6D. *Quality of Life Research* 18(2):267–272.
 29. Punekar YS, Rodriguez-Roisin R, Sculpher M, Jones P, Spencer M. (2007) Implications of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patients' health status: A western view. *Respiratory Medicine* 101(3):661–669.
 30. Rutten-van Mölken MPMH, Oostenbrink JB, Tashkin DP, Burkhart D, Monz BU. (2006) Does Quality of Life of COPD Patients as Measured by the Generic EuroQol Five-Dimension Questionnaire Differentiate Between COPD Severity Stages? *Chest* 130(4):1117–1128.
 31. Ståhl E, Lindberg A, Jansson S-A, Rönmark E, Svensson K, Andersson F, Löfdahl C-G, Lundbäck B. (2005) Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes* 3:56.
 32. Einarson TR, Bereza BG, Nielsen TA, Hemels MEH. (2015) Utilities for asthma and COPD according to category of severity: a comprehensive literature review. *Journal of Medical Economics* 18(7):550–563.
 33. Asukai Y, Baldwin M, Mungapen L. (2012) P84 Utility Values For COPD Patients Based on the EQ-5D Questionnaire from Three Indacaterol Phase III Studies. *Thorax* 67(Suppl 2):A100.2-A101.
 34. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: [http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696%20\(10.5.2017\)](http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696%20(10.5.2017)). (12.7.2017).
 35. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2018 r. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20170001747/O/D20171747.pdf>.
 36. Right Breathe. Cena preparatu Trimbrow. Dostęp: <https://www.rightbreathe.com/medicines/trimbow-87microgramsdose-5microgramsdose-9microgramsdose-inhaler-chiesi-ltd-120-dose/> (23.5.2018).
 37. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
 38. Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>.
 39. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Seretide. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Seretide_50_125_250_zaw.pdf.
 40. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Combaterol. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Combaterol_aerazol_zawiesina_25_125mg_25_250mg.pdf.
 41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018. Dostęp: <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-kwietnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2018>.
 42. Nowak M, Jankowski M, Brożek GM, Skoczyński S, Rzepka-Wrona P, Pierzchała E, Zejda JE, Pierzchała W. (2017) Profil dorosłych chorujących na POChP w Polsce.
 43. Statystyka JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx>.

44. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S. (2008) Porównanie kosztów leczenia umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w Polsce w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych.
45. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S. (2009) Koszty leczenia zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych w 2007 roku - wyniki wielośrodkowego badania polskiego.
46. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S, Faluta T, Borowiec Ł. (2011) Costs of chronic obstructive pulmonary disease in patients receiving specialist outpatient care in Poland.
47. Bandurska E, Damps-Konstańska I, Popowski P, Jędrzejczyk T, Janowiak P, Świętnicka K, Zarzeczn-Baran M, Jassem E. (2017) Impact of Integrated Care Model (ICM) on Direct Medical Costs in Management of Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Medical Science Monitor* 23:2850–2862.
48. Zhang S, Shah D, Risebrough N, Martin A, Briggs A, Ismaila A. ECONOMIC EVALUATION OF SINGLE INHALER TRIPLE THERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) USING THE GALAXY MODEL. Dostęp: <https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/78056> (17.5.2018).
49. Dang SS, Wang WJ, Wang XF, Li YP, Li M, Jia XL, Wang Y, Liu E, Zhao S. (2012) Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 59(0172-6390 (Print)):461–468.
50. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (10.5.2018).
51. NICE. National institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (17.5.2018).
52. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/> (17.5.2018).
53. ISPOR. Dostęp: <https://www.ispor.org/> (17.5.2018).

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia.....	8
Tabela 2.	Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów zawierających flutykazonu propionian/salmeterol.....	17
Tabela 3.	Rejestracja i refundacja preparatów zawierających budesonid/formoterol.....	19
Tabela 4.	Rejestracja i refundacja preparatów zawierających tiotropium.....	21
Tabela 5.	Wiek początkowy kohorty.....	34
Tabela 6.	Wzrost pacjentów uwzględniony w analizie.....	34
Tabela 7.	Pozostałe charakterystyki początkowe kohorty.....	35
Tabela 8.	Początkowa wartość należna FEV1 kohorty w modelu.....	35
Tabela 9.	Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM w badaniu FULFIL [8].....	36
Tabela 10.	Czynność płuc dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI w badaniu IMPACT [9].....	36
Tabela 11.	Średnia różnica w zmianie t-FEV1 poszczególnych komparatorów w porównaniu z FF/UMEC/VI.....	36
Tabela 12.	Zgony w 52-tygodniowym okresie leczenia na podstawie badania FULFIL [8].....	37
Tabela 13.	Zgony w 52-tygodniowym okresie leczenia na podstawie badania IMPACT [9].....	37
Tabela 14.	Wyniki porównania pośredniego – zgony [2].....	38
Tabela 15.	Śmiertelność wśród pacjentów leczonych FF/UMEC/VI.....	38
Tabela 16.	Śmiertelność w trakcie trwania leczenia.....	38
Tabela 17.	Dane z publikacji Afonso 2011 [12].....	39
Tabela 18.	Dane GUS dotyczące śmiertelności, w tym z powodu POChP, w 2016 roku.....	40
Tabela 19.	Odsetek wartości należnej FEV1 – wartość początkowa.....	41
Tabela 20.	Początkowy rozkład kohorty na stadia zaawansowania POChP.....	41
Tabela 21.	Średnia zmiana FEV1 oraz średnia zmiana odsetka wartości należnej FEV1 – 24-tygodniowy okres leczenia.....	42
Tabela 22.	Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania choroby po 24 tygodniach leczenia.....	42
Tabela 23.	Średnia zmiana FEV1 oraz średnia zmiana odsetka wartości należnej FEV1 – 52-tygodniowy okres leczenia.....	43
Tabela 24.	Rozkład pacjentów na stadia zaawansowania po 52 tygodniach leczenia – FF/UMEC/VI.....	43
Tabela 25.	Rozkład pacjentów leczonych BUD/FORM na stadia zaawansowania choroby po 52 tygodniach leczenia.....	44
Tabela 26.	Podział populacji pacjentów na stadia zaawansowana z / bez zaostrzeń w trakcie trwania leczenia na podstawie badania FULFIL.....	45
Tabela 27.	Prawdopodobieństwo każdego zaostrzenia dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI w badaniu IMPACT.....	45
Tabela 28.	Wyniki porównania pośredniego w zakresie rocznej częstości zaostrzeń w porównaniu z FF/UMEC/VI.....	45
Tabela 29.	Podział populacji na stadia zaawansowana z/bez zaostrzeń we wstępnym modelu – UMEC/VI.....	46
Tabela 30.	Rozkład populacji na stadia zaawansowania na początku modelu Markowa.....	46
Tabela 31.	SAE szczegółowe dla porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM w badaniu FULFIL (populacja FULFIL – OL = 24 tyg.; podgrupa FULFIL – OB = 52 tyg.).....	47
Tabela 32.	SAE szczegółowe w trakcie leczenia występujące z częstością $\geq 1\%$ dla porównania FF/UMEC/VI (92/55/22) vs UMEC/VI (55/22) w badaniu IMPACT.....	47
Tabela 33.	Wyniki porównania pośredniego – zapalenie płuc.....	48
Tabela 34.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia płuc – wartości w modelu.....	48
Tabela 35.	Utrata z badania dla porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM w badaniu FULFIL.....	49
Tabela 36.	Utrata z badania dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI w badaniu IMPACT.....	49

Tabela 37.	Wyniki porównania pośredniego - utrata z badania.....	49
Tabela 38.	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia wśród pacjentów leczonych FF/UMEC/VI.....	50
Tabela 39.	Prawdopodobieństwo utraty z badania – wartości w modelu	50
Tabela 40.	Średnia roczna częstość zaostrzeń dla grupy FF/UMEC/VI – badanie FULFIL	51
Tabela 41.	Średnia roczna częstość zaostrzeń dla grupy BUD/FORM – badanie FULFIL.....	51
Tabela 42.	Średnia roczna częstość zaostrzeń choroby dla porównania FF/UMEC/VI vs BUD/FORM w badaniu FULFIL.....	52
Tabela 43.	Średnia roczna częstość zaostrzeń dla porównania FF/UMEC/VI vs UMEC/VI w badaniu IMPACT.....	52
Tabela 44.	Porównania pośrednie - średnia roczna częstość zaostrzeń.....	52
Tabela 45.	Średnia roczna częstość zaostrzeń – wartość w analizie	53
Tabela 46.	Współczynniki dla zaostrzeń oszacowane na podstawie badania TORCH	53
Tabela 47.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia	54
Tabela 48.	Wykorzystany w analizie rozkład zaostrzeń na umiarkowane i ciężkie wykorzystany w analizie	55
Tabela 49.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia w okresie 28 tygodni.....	55
Tabela 50.	Roczne prawdopodobieństwo przejścia do cięższych stanów POChP	56
Tabela 51.	Prawdopodobieństwo przejścia do cięższych stanów POChP w okresie 28 tygodni.....	56
Tabela 52.	Roczna macierz przejścia między stanami występującymi w modelu Markowa.....	57
Tabela 53.	Macierz przejścia dla okresu 28-tygodniowego w modelu wstępnym.....	58
Tabela 54.	<i>Compliance</i> uwzględniony w analizie podstawowej	59
Tabela 55.	<i>Compliance</i> na podstawie publikacji Toy 2011 – analiza wrażliwości (wariant C1).....	59
Tabela 56.	Użyteczności raportowane w odnalezionych badaniach	60
Tabela 57.	Użyteczności stanów zdrowia – wartości w analizie.....	61
Tabela 58.	Spadki wartości QALY – wartości w analizie	62
Tabela 59.	Trelegy® - koszt preparatu.....	63
Tabela 60.	Koszt Trelegy® - wartości uwzględnione w analizie.....	63
Tabela 61.	Trimbaw® - koszt preparatu	64
Tabela 62.	BDP/FORM/BGLY – wartości w analizie	64
Tabela 63.	Koszty preparatów uwzględnionych w analizie na podstawie danych sprzedażowych	65
Tabela 64.	Średni koszt 1 DDD każdej z uwzględnionych substancji czynnych na podstawie danych sprzedażowych	66
Tabela 65.	Koszty preparatów uwzględnionych w analizie – Obwieszczenie Ministra Zdrowia [41]	67
Tabela 66.	Średni koszt 1 DDD dla każdej z analizowanych substancji – dane z obwieszczenia.....	68
Tabela 67.	Koszty poszczególnych schematów z 1 DDD.....	68
Tabela 68.	Odsetek hospitalizowanych pacjentów i liczba odbytych hospitalizacji – dane z publikacji Nowak 2017 [42].....	69
Tabela 69.	Średnia wartość hospitalizacji przypadająca na pacjenta w ciągu roku – wyniki na podstawie publikacji Nowak 2017 [42]	70
Tabela 70.	Średni koszt hospitalizacji przypadający na 1 pacjenta w ciągu roku – wartości wykorzystane w analizie.....	70
Tabela 71.	Liczba wizyt u pneumologa z uwzględnieniem ich częstości – dane z publikacji Nowak 2017 [42].....	70
Tabela 72.	Liczba wizyt u pneumologa z uwzględnieniem ich częstości – wartości przeskalowane na okres 1 roku	71
Tabela 73.	Koszt wizyty ambulatoryjnej	71
Tabela 74.	Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych przypadający na pacjenta.....	71
Tabela 75.	Roczny koszt stanów zdrowia – wartości w analizie.....	72
Tabela 76.	Koszty leczenia zaostrzeń POChP na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2009 [45].....	73
Tabela 77.	Koszty leczenia zaostrzeń POChP (przeskalowany z wykorzystaniem wskaźnika CPI) – wartość w analizie podstawowej	74
Tabela 78.	Koszt leczenia zaostrzeń POChP na podstawie Jahnz-Różyk 2011 [46].....	74
Tabela 79.	Koszt leczenia zaostrzeń na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2011 (przeskalowany z wykorzystaniem wskaźnika CPI) – analiza wrażliwości.....	75
Tabela 80.	Koszt leczenia zaostrzeń POChP raportowany w publikacji Bandurska 2017.....	75

Tabela 81. Koszt leczenia zaostrzeń POChP raportowany w publikacji Bandurska 2017 [47] (przeskalowany z wykorzystaniem wskaźnika CPI) – analiza wrażliwości	75
Tabela 82. Koszty leczenia zaostrzeń – podsumowanie	76
Tabela 83. Średni koszt leczenia zapalenia płuc – wartość w analizie	76
Tabela 84. Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy	79
Tabela 85. Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO	81
Tabela 86. Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO	81
Tabela 87. Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY	82
Tabela 88. Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY	82
Tabela 89. Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM	82
Tabela 90. Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO	83
Tabela 91. Wyniki kliniczne FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	83
Tabela 92. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO	84
Tabela 93. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO	85
Tabela 94. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY	86
Tabela 95. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY	87
Tabela 96. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM	88
Tabela 97. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO	89
Tabela 98. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego, porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	90
Tabela 99. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO	91
Tabela 100. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO	92
Tabela 101. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY	93
Tabela 102. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY	94
Tabela 103. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM	95
Tabela 104. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO	96
Tabela 105. Wyniki ekonomiczne z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	97
Tabela 106. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – QALY – perspektywa NFZ	99
Tabela 107. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – LY – perspektywa NFZ	100
Tabela 108. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – QALY – perspektywa NFZ	102
Tabela 109. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – LY – perspektywa NFZ	104
Tabela 110. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – QALY – perspektywa NFZ	106
Tabela 111. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ	108
Tabela 112. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – QALY – perspektywa NFZ	110
Tabela 113. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY – LY – perspektywa NFZ	112
Tabela 114. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – QALY – perspektywa NFZ	114

Tabela 115. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – LY – perspektywa NFZ.....	116
Tabela 116. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – QALY – perspektywa NFZ.....	117
Tabela 117. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – LY – perspektywa NFZ.....	119
Tabela 118. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – QALY – perspektywa NFZ.....	121
Tabela 119. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – LY – perspektywa NFZ.....	123
Tabela 120. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – QALY – perspektywa NFZ+pacjent.....	125
Tabela 121. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – LY – perspektywa NFZ+pacjent.....	127
Tabela 122. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – QALY – perspektywa NFZ+pacjent.....	129
Tabela 123. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – LY – perspektywa NFZ+pacjent.....	131
Tabela 124. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – QALY – perspektywa NFZ+pacjent.....	133
Tabela 125. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ.....	135
Tabela 126. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – QALY – perspektywa NFZ+pacjent.....	137
Tabela 127. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+ BGLY – LY – perspektywa NFZ+pacjent.....	139
Tabela 128. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – QALY – perspektywa NFZ+pacjent.....	141
Tabela 129. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – LY – perspektywa NFZ+pacjent.....	143
Tabela 130. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – QALY – perspektywa NFZ+pacjent.....	145
Tabela 131. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – LY – perspektywa NFZ+pacjent.....	147
Tabela 132. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – QALY – perspektywa NFZ.....	149
Tabela 133. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności porównanie FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – LY – perspektywa NFZ.....	151
Tabela 134. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	153
Tabela 135. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ.....	155
Tabela 136. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ.....	156
Tabela 137. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ.....	158
Tabela 138. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ.....	159
Tabela 139. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs BUD/FORM – perspektywa NFZ.....	160
Tabela 140. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ.....	162
Tabela 141. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ.....	163
Tabela 142. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ + pacjent.....	164
Tabela 143. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ + pacjent.....	166
Tabela 144. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ + pacjent.....	167

Tabela 145. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ + pacjent.....	168
Tabela 146. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs BUD/Form – perspektywa NFZ + pacjent	170
Tabela 147. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. BDP/Form+TIO – perspektywa NFZ + pacjent.....	171
Tabela 148. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ + pacjent	172
Tabela 149. Wyniki modelu Zhang 2017 – walidacja konwergencji	174
Tabela 150. Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Dang-Tan 2017 w odniesieniu do liczby zaostżeń przypadających na 1 pacjenta	175
Tabela 151. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	194
Tabela 152. Porównanie rocznych kosztów terapii schematów, które nie są komparatorami w analizie ekonomicznej.	197
Tabela 153. Kryteria włączenia i wykluczenia dla odnalezionych analiz ekonomicznych	198
Tabela 154. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed i Cochrane	198
Tabela 155. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych	199
Tabela 156. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z POChP	200
Tabela 157. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed	200
Tabela 158. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia	201
Tabela 159. Charakterystyka publikacji włączonych na podstawie referencji	203
Tabela 160. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed - uzupełnienie	203
Tabela 161. Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	205
Tabela 162. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	211
Rysunek 1. Struktura modelu	28
Rysunek 2. Schemat weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych dotyczących analizowanej interwencji	199
Rysunek 3. Schemat weryfikacji doniesień naukowych zakwalifikowanych do analizy – użyteczności stanów zdrowia	201

Spis wykresów

Wykres 1. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ	98
Wykres 2. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ	99
Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ	100
Wykres 4. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ	101
Wykres 5. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/Form+TIO – perspektywa NFZ	102
Wykres 6. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/Form+TIO – perspektywa NFZ	103
Wykres 7. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/Form+TIO – perspektywa NFZ	104
Wykres 8. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/Form+TIO – perspektywa NFZ	105
Wykres 9. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/Form/BGLY – perspektywa NFZ	106

Wykres 10. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ	107
Wykres 11. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ	108
Wykres 12. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ	109
Wykres 13. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ	110
Wykres 14. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ	111
Wykres 15. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ	112
Wykres 16. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ	113
Wykres 17. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ	114
Wykres 18. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ	115
Wykres 19. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ	115
Wykres 20. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ	116
Wykres 21. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ	117
Wykres 22. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ	118
Wykres 23. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ	119
Wykres 24. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ	120
Wykres 25. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ	121
Wykres 26. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ	122
Wykres 27. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ	123
Wykres 28. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ	124
Wykres 29. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ+ pacjent	125
Wykres 30. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ+pacjent	126
Wykres 31. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ+pacjent	127
Wykres 32. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+TIO – perspektywa NFZ+pacjent	128
Wykres 33. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent	129
Wykres 34. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent	130
Wykres 35. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent	131
Wykres 36. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent	132
Wykres 37. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ+pacjent	133
Wykres 38. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ+pacjent	134

Wykres 39. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ+pacjent	135
Wykres 40. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM/BGLY – perspektywa NFZ+pacjent	136
Wykres 41. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ+pacjent	137
Wykres 42. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ+pacjent	138
Wykres 43. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ+pacjent	139
Wykres 44. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. FP/SAL+BGLY – perspektywa NFZ+pacjent	140
Wykres 45. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ+pacjent	141
Wykres 46. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ+pacjent	142
Wykres 47. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ+pacjent	143
Wykres 48. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BUD/FORM – perspektywa NFZ+pacjent	144
Wykres 49. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent	145
Wykres 50. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent	146
Wykres 51. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent	147
Wykres 52. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. BDP/FORM+TIO – perspektywa NFZ+pacjent	148
Wykres 53. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ+pacjent	149
Wykres 54. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ+pacjent	150
Wykres 55. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ+pacjent	150
Wykres 56. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – perspektywa NFZ+pacjent	151

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 151.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
<ul style="list-style-type: none"> Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. 	Rozdział 3
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> analizę podstawową 	Rozdział 5
<ul style="list-style-type: none"> analizę wrażliwości 	Rozdział 6
<ul style="list-style-type: none"> przeegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...) 	Rozdział A.2.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...) 	Rozdział 5.2
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią 	Rozdział 5.2
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; 	Rozdział 5.2
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; 	Rozdział 5.2
<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) 	Tabela 5 - Tabela 83. Średni koszt leczenia zapalenia płuc – wartość w analizie
<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) 	Rozdział 4.1
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...) 	Tak
§ 5.3	
<p>W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)</p>	Nie dotyczy
§ 5.4	
<p>Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.</p>	Nie dotyczy
§ 5.5	

	Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
[REDACTED]	• [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	• [REDACTED]	[REDACTED]
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 	Nie dotyczy
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 	Nie dotyczy
	<ul style="list-style-type: none"> kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
§ 5.7		
	Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.7
§ 5.8		
	Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział A.2.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
	• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdział 6.1
	• uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdział 6.1
	• oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdział 6.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
	• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdział 2.6
	• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdział 2.6
§ 5.11		
	Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.7
§ 5.12		
	Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział A.2.1 Rozdział A.4
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Rozdział 11
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	Rozdział 11

ANEKS A.

A.1. Porównanie rocznych kosztów terapii nie będących komparatorami w niniejszej analizie

W analizie ekonomicznej uwzględniono komparatory z analizy klinicznej. Jednak w grupie ISC/LABA + LAMA są inne schematy, które mogłyby być zastąpione przez Trelegy®. W poniższej tabeli porównano roczne koszty terapii FF/UMEC/VI i schematów, które nie zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej (Tabela 152). W odpowiedzi na minimalne wymagania dodano schemat z grupy LAMA/LABA + ICS. Z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych substancji czynnych wchodzących w skład wnioskowanej technologii (brak refundacji FF) przedstawiono cenę najbardziej zbliżonego schematu (UMEC/VI + FP).

Tabela 152.
Porównanie rocznych kosztów terapii schematów, które nie są komparatorami w analizie ekonomicznej.

Interwencja	Roczny koszt leczenia – perspektywa NFZ	Roczny koszt leczenie – perspektywa NFZ+pacjent
FF/UMEC/VI	■	■
FP/SAL + UMEC	2 280,78 zł	2 809,71 zł
BDP/FORM + BGLY	2 319,41 zł	2 855,79 zł
BDP/FORM + UMEC	2 307,50 zł	2 904,29 zł
BUD/FORM + BGLY	2 292,37 zł	2 928,94 zł
BUD/FORM + UMEC	2 280,46 zł	2 977,44 zł
UMEC/VI + FP	2 452,16 zł	3 568,73 zł

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej interwencji dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [18] oraz bazy Cochrane Library [50]. Odnalezione publikacje naukowe poddano dwuetapowemu procesowi weryfikacji. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia wykorzystane w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 153).

Tabela 153.
Kryteria włączenia i wykluczenia dla odnalezionych analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – fluticasone furoate, umeclidinium i vilanterol; • Populacja z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż fluticasone furoate, umeclidinium i vilanterol

Strategie wyszukiwania wykorzystane w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 154).

Tabela 154.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed i Cochrane

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników	
		PubMed	Cochrane
#1	COPD OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR COAD OR "Chronic Obstructive Airway Disease" OR "Chronic Obstructive Lung Disease"	77661	14825
#2	("Airflow Obstruction" OR "Airflow Obstructions") AND Chronic	2570	521
#3	"Chronic Airflow Obstructions" OR "Chronic Airflow Obstruction"	562	128
#4	#1 OR #2 OR #3	78426	14989
#5	"Fluticasone Furoate" OR fluticasone OR "fluticasone"	4177	4377
#6	Vilanterol	267	337
#7	umeclidinium	164	194
#8	#5 AND #6 AND #7	30	49
#9	Trelegy	1	0
#10	#8 OR #9	30	49
#11	(economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models")	1104342	66892
#12	#4 AND #11 AND #10	1	8
Data przeszukania: 14.05.2018			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnalezioną jedną publikację w bazie PubMed oraz 8 publikacji w bazie Cochrane.

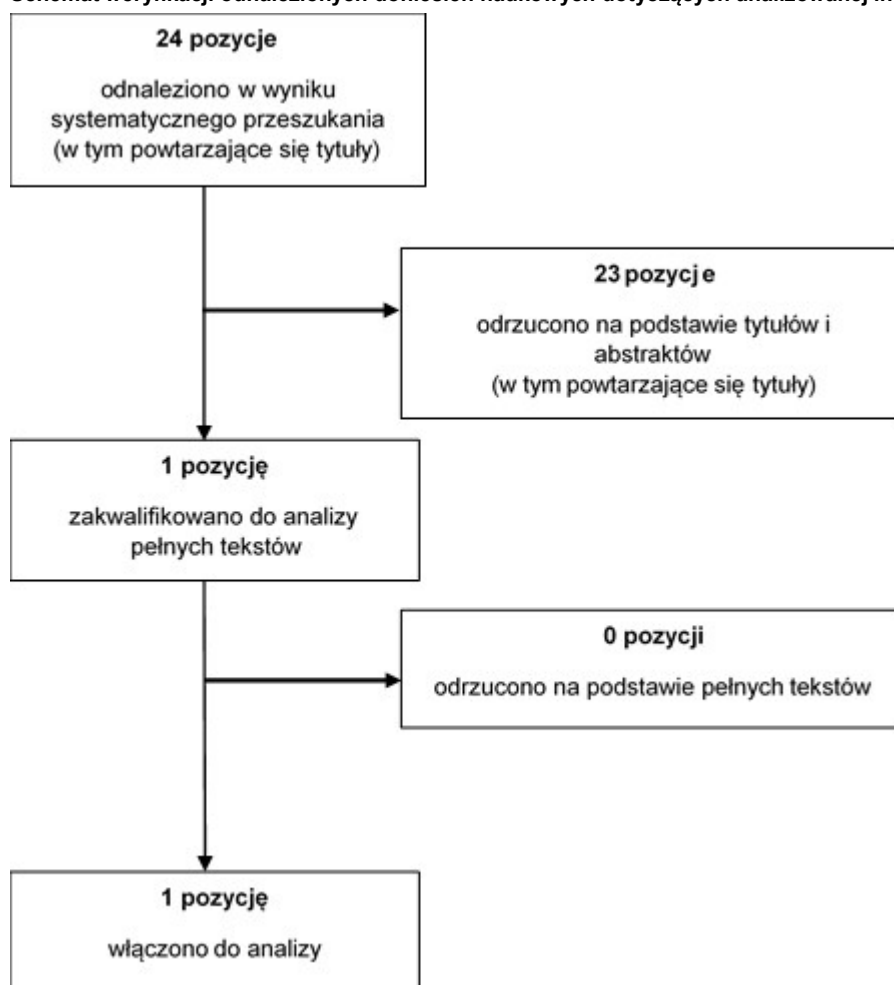
Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie na stronach NICE [51], AOTMiT [52] oraz ISPOR [53] (Tabela 155), gdzie odnaleziono 15 publikacji (w tym powtarzające się tytuły).

Tabela 155.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

L.p.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników		
		NICE	AOTMiT	ISPOR
#1	fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol	7	0	7
#2	Trelegy	1	0	0
Data przeszukania: 14.05.2018				

Łącznie odnaleziono 24 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). Ostatecznie do analizy zakwalifikowano jedną publikację – Zhang 2017 [48]. Poniżej przedstawiono schemat weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych dotyczących analizowanej interwencji



A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z POChP dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [18]. Wyszukiwano publikacje dotyczące oceny jakości

życia pacjentów z POChP. Odnalezione doniesienia naukowe poddano dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków, niezależnie, dokonało wyboru publikacji na podstawie tytułów i abstraktów. Do drugiej fazy weryfikacji włączono publikacje spełniające przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych i strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 156, Tabela 157).

Tabela 156.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z POChP

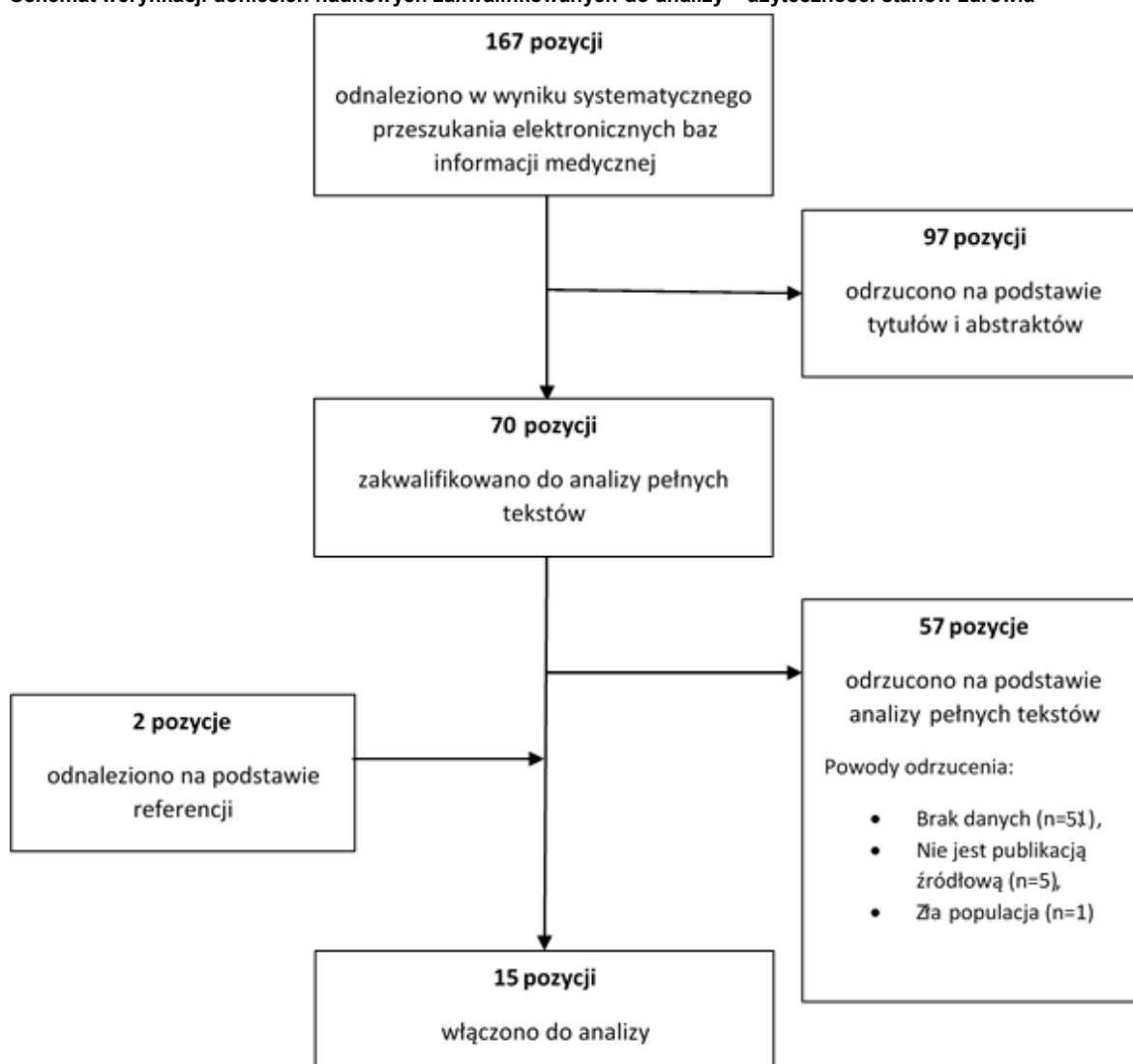
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja ze zdiagnozowana przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); • Jakość życia dla stanów w zależności od ciężkości choroby i (skala oparta na wartości FEV) • Spadki QALY związany z wystąpieniem zaostrzeń (ciężki lub umiarkowane) lub zapaleniem płuc; • Badanie przeprowadzone w populacji rasy białej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię; • Jakość życia opisana za pomocą scenariusza EQ-5D. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne i pogładowe (w przypadku dostępu do danych źródłowych); • Brak danych dotyczących jakości życia; • Skale oceny jakości życia charakterystyczne dla jednostki chorobowej – specjalizowane; • Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu; • Uwzględnienie schorzeń towarzyszące; • Badanie obejmujące populacje ujednoczoną ze względu na jedną cechę (np. płeć, wiek, itp.); • Badanie opisujące jedynie metodykę kwestionariuszy lub porównywało sposoby wyznaczania jakości życia.

Tabela 157.
Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba wyników
#1	COPD OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR COAD OR "Chronic Obstructive Airway Disease" OR "Chronic Obstructive Lung Disease"	75 083
#2	("Airflow Obstruction" OR "Airflow Obstructions") AND Chronic	2 489
#3	"Chronic Airflow Obstructions" OR "Chronic Airflow Obstruction"	554
#4	#1 OR #2 OR #3	75 838
#5	EQ-5D OR "EQ 5D" or EQ5D OR EuroQoL	7 499
#6	#4 AND #5	167
Data przeszukania: 17.11.2017		

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 167 publikacji. W ramach analizy na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 97 z nich. W kolejnym etapie na podstawie pełnych tekstów z dalszej analizy wykluczono 57 pozycji. Na podstawie referencji pełnych tekstów odnaleziono dodatkowo 2 publikacje. Finalnie do analizy zakwalifikowano 15 pozycji. Na diagramie poniżej przedstawiono schemat kwalifikacji artykułów do analizy (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat weryfikacji doniesień naukowych zakwalifikowanych do analizy – użyteczności stanów zdrowia



W poniższych tabelach zestawiono publikacje włączone do analizy (Tabela 158, Tabela 159).

Tabela 158.
Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Populacja	Państwo	Liczba pacjentów	Wyniki
Wacker 2016 [19]	Pacjenci z POChP powyżej 40 r.ż. zdiagnozowani między wrześniem 2010 roku a grudniem 2013 roku. Pacjenci musieli być stabilni klinicznie, tzn. bez umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 4 tygodni od rejestracji do badania. Pacjenci bez nowotworu płuc, bez wcześniejszego przeszczepu płuc i operacji zmniejszenia płuc.	Niemcy	2 275	wartość średnia: 0,82; GOLD I: 0,85; GOLD II: 0,84; GOLD III: 0,81; GOLD IV: 0,74;

Publikacja	Populacja	Państwo	Liczba pacjentów	Wyniki
Wacker 2016 (Assesing...) [20]	Populacja taka sama jak w badaniu Wacker 2016 [19].	Niemcy	2 291	wartość średnia: 0,82; GOLD I: 0,85; GOLD II: 0,84; GOLD III: 0,81; GOLD IV: 0,74;
Nolan 2016 [21]	Pacjenci z POChP	Wielka Brytania	616.	GOLD 1 + GOLD 2: 0,71 GOLD 3: 0,69 GOLD 4: 0,63
Miravittles 2015 [22]	Pacjenci z POChP z 15 szpitali, rekrutowani między październikiem 2012 r. a kwietniem 2013 r. pacjenci bez zaostrzeń w ostatnich 2 miesiącach, nie hospitalizowani i bez zmian w leczeniu, byli lub obecni palacze. Kryteria wykluczenia stanowiły inne choroby układu oddechowego, zaawansowany rak, leczenie terminalne lub paliatywne.	Hiszpania	346	GOLD 2: 0,866; GOLD 3: 0,800; GOLD 4: 0,699;
Miravittles 2014 [23]	Populacja taka sama jak w badaniu Miravittles 2015 [22].	Hiszpania	346	średni: 0,82; ciężki: 0,72; bardzo ciężki: 0,57;
Lin 2014 [24]	Pacjenci z POChP powyżej 40 r.ż.	USA	670	GOLD 1: 0,81; GOLD 2: 0,81; GOLD 3: 0,76; GOLD 4: 0,74.
Solem 2013 [25]	Pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP powyżej 40 r.ż	USA	314	stopień GOLD: ciężki: 0,707; bardzo ciężki: 0,623; wartość średnia: 0,674;
Pickard 2011 [26]	Amerykańscy weterani z POChP	USA	120	USA Index GOLD I: 0,8; GOLD II: 0,7; GOLD III: 0,72; GOLD IV: 0,72; UK Index GOLD I: 0,73; GOLD II: 0,59; GOLD III: 0,63; GOLD IV: 0,63;
Menn 2010 [27]	Pacjenci z POChP powyżej 45 r.ż	Niemcy	117	GOLD II: 0,62; GOLD III: 0,60;
Szende 2009 [28]	Pacjenci z POChP	Szwecja	176	stopień GOLD: łagodny: 0,85; średni: 0,73 ciężki: 0,64; bardzo ciężki: 0,53;
Punekar 2007 [29]	Pacjenci z POChP powyżej 40 r.ż., dane dostarczane przez lekarza pierwszego kontaktu oraz specjalistę chorób układu oddechowego.	Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, UK, USA	1 120	stopień zaawansowania choroby ze względu na wyniki spirometrii lekarz pierwszego kontaktu: łagodny: 0,77; średni: 0,68; ciężki: 0,62; specjalista chorób układu oddechowego: łagodny: 0,68; średni: 0,72; ciężki: 0,64.;

Publikacja	Populacja	Państwo	Liczba pacjentów	Wyniki
Rutten-van Molken 2006 [30]	pacjenci z POChP powyżej 40 r.ż.	Badanie wie koośrodkowe (13 państw)	1 126	średnia wartość użyteczności: GOLD II: 0,79; GOLD III: 0,75; GOLD IV: 0,65; wartości EQ-5D według norm UK GOLD II: 0,787; GOLD III: 0,750; GOLD IV: 0,647; wartości EQ-5D według norm US GOLD II: 0,832; GOLD III: 0,803; GOLD IV: 0,732;
Stahl 2005 [31]	Pacjenci z POChP	Szwecja	159	GOLD I: 0,84; GOLD II: 0,73; GOLD III: 0,74; GOLD IV: 0,52;

Tabela 159.
Charakterystyka publikacji włączonych na podstawie referencji

Publikacja	Populacja	Państwo	Liczba pacjentów	Wyniki
Einarson 2015 [32]	Przegląd systematyczny bazy PubMed, do listopada 2014 roku	-	-	Średnia wartość z odnalezionych publikacji GOLD I: 0,828; GOLD II: 0,765; GOLD III: 0,711; GOLD IV: 0,607; Średnia wartość z odnalezionych analiz ekonomicznych GOLD I: 0,866; GOLD II: 0,770; GOLD III: 0,739; GOLD IV: 0,596;
Asukai 2012 [33]	pacjenci z POChP	UK	11 066	łagodny: 0,820; średni: 0,801; ciężki: 0,774; bardzo ciężki: 0,743;

W odpowiedzi na minimalne wymagania zaktualizowano przeszukanie użyteczności w bazie PubMed. Wyniki przeszukania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 160).

Tabela 160.
Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed - uzupełnienie

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba wyników
#1	COPD OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR COAD OR "Chronic Obstructive Airway Disease" OR "Chronic Obstructive Lung Disease"	79 191
#2	("Airflow Obstruction" OR "Airflow Obstructions") AND Chronic	2 602
#3	"Chronic Airflow Obstructions" OR "Chronic Airflow Obstruction"	563
#4	#1 OR #2 OR #3	79 961
#5	EQ-5D OR "EQ 5D" or EQ5D OR EuroQoL	8 488
#6	#4 AND #5	182
#7	From 2017/11/07 to 2018/12/31	16

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba wyników
Data przeszukania: 17.11.2017		

W ramach doszukania odnaleziono 16 nowych publikacji. Na podstawie tytułów i abstraktów żadna z nich nie została włączona do dalszej analizy.

A.3. Parametry modelu

Tabela 161.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II	Analiza wrażliwości III	Opis
TimeHorizon	35 lat	-	-	-	52 tygodnie	5 lat		Długość horyzontu czasowego w latach
Threshold	134 514 zł	-	-	-	-	-		Próg opłacalności w warunkach polskich
Discount rate of costs	5%	-	-	-	0%	-		Roczna stopa dyskontowa dla kosztów
Discount rate of outcomes	3,5%	-	-	-	0%	-		Roczna stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych
Age	65,09 lat	0,08	Normalny	-	-	-		Średni wiek pacjentów
Height	1,69 m	0,08	Normalny	-	-	-		Średni wzrost pacjentów
Proportion male	75,8%	-	-	-	-	-		Odsetek mężczyzn wśród pacjentów
Baseline Exacerbation history - 1	24,8%	-	-	-	-	-		Historia zaostrzeń na początku badania – 1 zaostrzenie
Baseline Exacerbation history - 2+	32,3%	-	-	-	-	-		Historia zaostrzeń na początku badania - ≥ 2 zaostrzenia
SGRQ 38<50	25,7%	-	-	-	-	-	Wskaźnik jakości życia pacjentów w skali 0% - 100%, gdzie 0% to wartość najmniejsza, 100% - wartość najwyższa	
SGRQ 50<62	22,9%	-	-	-	-	-		
SGRQ ≥60	22,6%	-	-	-	-	-		
FEVPred - an initial age	2,79 l	-	-	-	-	-		Wartość należna FEV1 dla początkowego wieku kohorty

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II	Analiza wrażliwości III	Opis
FEVPred - an initial age + 24 weeks	2,78 l	-	-	-	-	-	-	Wartość należna FEV1 po 24 tygodniach
FEVPred - an initial age + 52 weeks	2,76 l	-	-	-	-	-	-	Wartość należna FEV1 po 52 tygodniach
Compliance	FF/UMEC/VI	98,17%	3%	-	-	43,30%	61,60%	Zakres w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza – schemat FF/UMEC/VI
	FP/SAL+TIO	98,17%	3%	-	-	37,00%	61,60%	Zakres w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza – schemat FP/SAL+TIO
	BUD/FORM+TIO	98,17%	3%	-	-	37,00%	61,60%	Zakres w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza – schemat BUD/FORM+TIO
	BDP/FORM/BGLY	98,17%	3%	-	-	37,00%	61,60%	Zakres w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza – schemat BDP/FORM/BGLY
	FP/SAL+BGLY	98,17%	3%	-	-	37,00%	61,60%	Zakres w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza – schemat FP/SAL+BGLY
	BUD/FORM	98,17%	3%	-	-	37,00%	61,60%	Zakres w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II	Analiza wrażliwości III	Opis
								przez lekarza – schemat BUD/FORM
BDP/FORM+TIO	98,17%	3%	-	-	37,00%	61,60%		Zakres w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza – schemat BDP/FORM+TIO
UMEC/VI	98,17%	3%	-	-	43,30%	61,60%		Zakres w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze schematem terapii zaleconym przez lekarza – schemat UMEC/VI
Mortality	Risk of mortality in Moderate COPD	1,89	0,04	Log-normalny	-	-	-	Ryzyko względne zgonu pacjenta - umiarkowana POChP
	Risk of mortality in Severe COPD	3,63	0,05	Log-normalny	-	-	-	Ryzyko względne zgonu pacjenta - ciężka POChP
	Risk of mortality in Very Severe COPD	8,33	0,14	Log-normalny	-	-	-	Ryzyko względne zgonu pacjenta - bardzo ciężka POChP
	Moderate exacerbations	80%	-	-	-	-	-	Odsetek zaostrzeń umiarkowanych
	Severe exacerbations	20%	-	-	-	-	-	Odsetek zaostrzeń ciężkich
	Probability of experiencing an exacerbation in Mod COPD – no recent exacerbations	0,30	-	Wykładni czy	-	-	-	Oczekiwana liczba zaostrzeń w cyklu Umiarkowana POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku
	Probability of experiencing an exacerbation in Mod COPD - recent exacerbations	0,74	-	Wykładni czy	-	-	-	Oczekiwana liczba zaostrzeń w cyklu Umiarkowana POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku
	Probability of experiencing an exacerbation in Sev COPD - no recent exacerbations	0,42	-	Wykładni czy	-	-	-	Oczekiwana liczba zaostrzeń w cyklu Ciężka POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II	Analiza wrażliwości III	Opis
Probability of experiencing an exacerbation in Sev COPD - recent exacerbations	1,04	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Oczekiwana liczba zaostrzeń w cyklu Ciężka POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku
Probability of experiencing an exacerbation in Very Sev COPD - no recent exacerbations	0,49	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Oczekiwana liczb zaostrzeń w cyklu Bardzo ciężka POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku
Probability of experiencing an exacerbation in Very Sev COPD - recent exacerbations	1,20	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Oczekiwana liczba zaostrzeń w cyklu Bardzo ciężka POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku
Annual FEV1 decline	Decline without recent exacerbations	-40,9	-	-	-	-	-	Roczny spadek natężonej objętości wydechowej pierwszesekundowej – bez ostatnich zaostrzeń
	Decline with recent exacerbations	-71,5	-	-	-	-	-	Roczny spadek natężonej objętości wydechowej pierwszesekundowej – z ostatnimi zaostrzeniami
Prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzeń								
Probability of experiencing an exacerbation in Mod COPD – no recent exacerbations	0,26	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Umiarkowana POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku
Probability of experiencing an exacerbation in Mod COPD - recent exacerbations	0,52	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Umiarkowana POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku
Probability of experiencing an exacerbation in Sev COPD - no recent exacerbations	0,35	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Ciężka POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku
Probability of experiencing an exacerbation in Sev COPD - recent exacerbations	0,65	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Ciężka POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku
Probability of experiencing an exacerbation in Very Sev COPD - no	0,39	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Bardzo ciężka POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II	Analiza wrażliwości III	Opis
recent exacerbations								
Probability of experiencing an exacerbation in Very Sev COPD - recent exacerbations	0,70	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Bardzo ciężka POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku
Probability of experiencing an exacerbation in Mod COPD – no recent exacerbations	0,15	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Umiarkowana POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku – 28 tygodni
Probability of experiencing an exacerbation in Mod COPD - recent exacerbations	0,33	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Umiarkowana POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku – 28 tygodni
Probability of experiencing an exacerbation in Sev COPD - no recent exacerbations	0,20	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Ciężka POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku – 28 tygodni
Probability of experiencing an exacerbation in Sev COPD - recent exacerbations	0,43	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Ciężka POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku – 28 tygodni
Probability of experiencing an exacerbation in Very Sev COPD - no recent exacerbations	0,23	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Bardzo ciężka POChP brak zaostrzeń w ostatnim roku – 28 tygodni
Probability of experiencing an exacerbation in Very Sev COPD - recent exacerbations	0,47	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Bardzo ciężka POChP wystąpiło zaostrzenie w ostatnim roku – 28 tygodni
Parametry kosztowe								
Official net selling price – Trelegy®	██████	-	-	-	-	-	-	Cena zbytu netto preparatu Trelegy®
Moderate COPD	772,33 zł	772,33 zł	Gamma	-	158,08 zł	-	-	Koszt POChP w umiarkowanym stopniu zaawansowania POChP
Severe COPD	1 962,41 zł	1 962,41 zł	Gamma	-	180,51 zł	-	-	Koszt POChP w ciężkim stopniu zaawansowania POChP
Very severe COPD	2 677,56 zł	2 677,56 zł	Gamma	-	213,94 zł	-	-	Koszt POChP w bardzo ciężkim stopniu zaawansowania POChP

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II	Analiza wrażliwości III	Opis
Moderate exacerbation	635,89 zł	63,59 zł	Gamma	-	586,48 zł	635,89 zł	-	Koszt umiarkowanego zaostrzenia choroby
Severe exacerbation	6 731,54 zł	673,15 zł	Gamma	-	1 282,01 zł	1 593,39 zł	-	Koszt umiarkowanego zaostrzenia choroby
Pneumonia	2063,34 zł	206,33 zł	Gamma	-	-	-	-	Koszt zapalenia płuc
Użyteczności stanów zdrowia								
Moderate COPD	0,787	0,0079	Beta	-	0,765	0,770	0,84	Użyteczność w umiarkowanych stopniu zaawansowania POChP
Severe COPD	0,750	0,0094	Beta	-	0,711	0,739	0,81	Użyteczność w ciężkim stopniu zaawansowania POChP
Very severe COPD	0,647	0,0247	Beta	-	0,607	0,596	0,74	Użyteczność w bardzo ciężkim stopniu zaawansowania cPOChP
Moderate exacerbation	-0,011	0,0031	Gamma	-	-	-	-	Spadek użyteczności związany z wystąpieniem umiarkowanego zaostrzenia POChP
Severe exacerbation	-0,020	0,0031	Gamma	-	-	-	-	Spadek użyteczności związany z wystąpieniem ciężkiego zaostrzenia POChP
Pneumonia	-0,011	0,0031	Gamma	-	-	-	-	Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zapalenia płuc
Macierz przejścia pomiędzy stopniami zaawansowania POChP								
Moderate to severe - no exacerbation history	4,37%	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Prawdopodobieństwo przejścia ze stopnia umiarkowanego w ciężki – brak zaostrzeń w historii choroby
Severe to very severe - no exacerbation history	7,83%	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Prawdopodobieństwo przejścia ze stopnia ciężkiego do bardzo ciężkiego – brak zaostrzeń w historii choroby
Moderate to severe - exacerbation history	8,83%	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Prawdopodobieństwo przejścia ze stopnia umiarkowanego w ciężki – z zaostrzeniami w historii choroby

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II	Analiza wrażliwości III	Opis
Severe to very severe - exacerbation history	14,28%	-	Wykładni czy	-	-	-	-	Prawdopodobieństwo przejścia ze stopnia ciężkiego w bardzo ciężki – z zaostrzeniami w historii choroby

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 162.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Zhang 2017	Pacjenci z POChP	FF/UMEC/VI vs BUD/FORM	bd., CEA	Dożywotni, bd.	UK, bd.	FF/UMEC/VI: LY: 10,197 QALY: 5,36 Całkowity koszt: £20,080 BUD/FORM: LY: 9,43 QALY: 4,89 Całkowity koszt: £18,410 Różnica: LY: 0,767 QALY: 0,478 Total cost: £1,670	bd.