

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 2.0



ENERZAIR® BREEZHALER® W LECZENIU ASTMY OSKRZELOWEJ



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: 20 listopada 2020 r.

W dniu 25 lutego 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4230.3.2021.2.KO dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja prac, metodyka analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej do warunków polskich

[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] analiza danych, opracowanie tekstu analizy

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM 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:

Novartis Poland sp. z o.o.

Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały Panie:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE	9
1.1. Cel	9
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	10
2. METODYKA	12
2.1. Technika analityczna.....	12
2.2. Struktura modelu	13
2.3. Populacja docelowa	15
2.4. Porównywane interwencje	15
2.5. Perspektywa analizy	15
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	15
2.7. Efekty zdrowotne.....	16
2.8. Koszty.....	17
2.9. Dyskontowanie	17
2.10. Korekta połowy cyklu	17
2.11. Próg opłacalności.....	18
2.12. Analiza wrażliwości	18
3. DANE ŹRÓDŁOWE	20
3.1. Charakterystyka populacji.....	20
3.2. Ciężkie zaostrzenia choroby	20
3.3. Użyteczności stanów zdrowia	22
3.4. Dawkowanie interwencji i komparatorów	25
3.5. Koszty.....	26
3.5.1. Koszty interwencji i komparatorów	26
3.5.2. Koszty leczenia ciężkich zaostrzeń.....	29
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	31
4.1. Założenia.....	31
4.2. Opcje modelu	32
5. WYNIKI	34
5.1. Wyniki porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA (CUA)	34
5.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	34
5.1.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ	34

5.1.3.	Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent.....	35
5.1.4.	Analiza PSA	35
5.2.	Wyniki porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA + LAMA (CMA)	39
5.2.1.	Perspektywa NFZ.....	39
5.2.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	40
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	41
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	41
6.2.	Wyniki porównania Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA w wysokich dawkach	43
6.3.	Wyniki porównania Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA + LAMA w wysokich dawkach	45
7.	WALIDACJA.....	47
7.1.	Walidacja wewnętrzna	47
7.2.	Walidacja konwergencji.....	47
7.3.	Walidacja zewnętrzna	47
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	48
	Wyniki porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA (CUA).....	48
	Wyniki porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA + LAMA (CMA).....	48
	Wnioski końcowe.....	49
9.	OGRANICZENIA.....	50
10.	DYSKUSJA	51
11.	BIBLIOGRAFIA	53
12.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	56
13.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	58
ANEKS A.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA.....	61
A.1.	Analizy ekonomiczne	61
A.2.	Użyteczności	64
ANEKS B.	CENY LEKÓW UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE	73

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICS	Glikokortykosteroidy wziewne (<i>Inhaled Corticosteroids</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LABA	Długodziałający β 2-agonista / β 2-mimetyk (<i>Long-acting β2 Agonist</i>)
LAMA	Długodziałający antagonistę receptorów muskarynowych (<i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)
LTRA	Antagonisty receptora leukotrienowego (<i>Leukotriene Receptor Antagonist</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OCS	Kortykosteroidy doustne (<i>Oral Corticosteroids</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)

Tabela 1.
Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia

Grupa	Substancja czynna
ICS glikokortykosteroidy wziewne (<i>inhaled corticosteroids</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • FF – flutazonu furoinian • FP – flutikazonu propionian • BDP – beklometazon • BUD – budezonid • MF – mometazonu furoinian • CIC - cyklezonid
LABA długodziałający β2-agonista/β-2 mimetyk (<i>long-acting β2 agonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • SAL – salmeterol • FORM – formoterol • IND – indakaterol • VI – wilanterol • OLO – olodaterol
LAMA długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (<i>long-acting muscarinic antagonist</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • TIO – tiotropium • UMEC – umeklidinium • GLY – glikopironium • BAKL – bromek aklidyny
ICS/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • MF/IND – mometazonu furoinian i indakaterol • FP/SAL – flutikazonu propionian i salmeterol • FF/VI – flutikazonu furoinian i wilanterol • FP/FORM – flutikazonu propionian i formoterol • BUD/FORM – budezonid i formoterol • BDP/FORM – beklometazon i formoterol • BUD/SAL – budezonid i salmeterol
LAMA/LABA	<ul style="list-style-type: none"> • UMEC/VI – umeklidinium i wilanterol • IND/GLY – indakaterol i glikopironium • TIO/OLO – tiotropium i olodaterol • BAKL/FORM – bromek aklidyny i formoterol
ICS/LABA/LAMA	<ul style="list-style-type: none"> • MF/IND/GLY – mometazonu furoinian, indakaterol i glikopironium • FF/VI/UMEC – flutikazonu furoinian, wilanterol i umeklidinium • BDP/FORM/GLY – beklometazon, formoterol i glikopironium

Kolorem zielonym oznaczono nowo zarejestrowane cząsteczki w leczeniu astmy oskrzelowej, tj. MF/IND (Aectura® Breezhaler®) oraz MF/IND/GLY (Enerzair® Breezhaler®)

W ramach analiz HTA opcje terapeutyczne złożone z kilku substancji czynnych podawanych z jednego inhalatora będą zapisywane z użyciem symbolu „/”, natomiast terapie złożone z kilku substancji, ale podawanych z oddzielnych inhalatorów będą zapisywane z użyciem symbolu „+”.

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Enerzair® Breezhaler® (mometazonu furoinian/indakaterol/glikopironium, MF/IND/GLY) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym β 2-mimetykiem (LABA, *long acting β 2-agonists*) i kortykosteroidem wziewnym (ICS, *inhaled corticosteroids*) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku finansowanego w ramach wykazu otwartego leków dostępnych w aptece na receptę.

- **Metodyka**

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem produktu Enerzair® Breezhaler® oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z astmą, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego LABA i ICS podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

W zależności od rozważanego komparatora analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie:

- analizy kosztów-użyteczności (CUA, *Cost-Utility Analysis*) dla porównania z wysokimi dawkami ICS/LABA;
- analizy minimalizacji kosztów (CMA, *Cost-Minimization Analysis*) dla porównania z wysokimi dawkami ICS/LABA stosowanymi w połączeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA, *long-acting muscarinic antagonists*), ICS/LABA + LAMA.

Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowany model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu 4-tygodniowego cyklu. W modelu wyróżniono 3 główne stany zdrowia: „brak zaostrzeń choroby”, „zaostrzenia choroby” oraz „zgon”. W modelu uwzględniono śmiertelność w populacji docelowej jak dla populacji ogólnej. W ramach adaptacji modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, dotyczące użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej i tablice trwania życia, a także dostosowano model do wyników opracowanej analizy klinicznej, polskiej praktyki klinicznej w zakresie stosowanych terapii oraz polskich wymogów opracowywania analiz HTA.

Dane dotyczące charakterystyk początkowych pacjentów oraz skuteczności i bezpieczeństwa terapii zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Użyteczności stanów zdrowia (w przypadku porównania z ICS/LABA) zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej.

W analizie uwzględniono koszty porównanych terapii i koszty leczenia zaostrzeń astmy. Koszty oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z 21 października 2020 roku oraz statystyk JGP.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki). Oszacowano efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY; dla porównania z ICS/LABA) i koszty terapii osobno dla interwencji i komparatorów oraz wyznaczono wyniki inkrementalne. Wnioskowanie oparto o wyznaczone:

- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania z ICS/LABA,
- inkrementalne koszty całkowite dla porównania z ICS/LABA + LAMA.

W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (dla porównania z ICS/LABA).

• Wyniki

[Redacted]

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Perspektywa NFZ

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- **Wnioski końcowe**

Preparat Enerzair® Breezhaler® charakteryzuje się wyższą skutecznością niż terapia dwuskładnikowa zawierająca wysokie dawki ICS/LABA i nie gorszą skutecznością niż terapia trójlekowa zawierająca wysokie dawki ICS/LABA i LAMA podawane w co najmniej dwóch podajnikach. Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że zamknięcie terapii w jednym inhalatorze oraz prosty schemat dawkowania (jedna inhalacja na dobę) w praktyce klinicznej może zwiększać skłonność pacjentów do stosowania się do zaleceń lekarzy, poprawiając tym samym efekty terapii. W konsekwencji, efekty uzyskiwane w rzeczywistej praktyce klinicznej w trakcie terapii preparatem Enerzair® Breezhaler® mogą być jeszcze bardziej korzystne w porównaniu z terapiami alternatywnymi.

[Redacted text]

[Redacted text]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Enerzair® Breezhaler® (mometazonu furoininan/indakaterol/glikopironium, MF/IND/GLY) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym β 2-mimetykiem (LABA, *Long-acting β 2 Agonist*) i kortykosteroidem wziewnym (ICS, *Inhaled Corticosteroids*) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku, finansowanego w ramach wykazu otwartego leków dostępnych w aptece na receptę.

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

Populacja

Dorośli, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającymi β 2-mimetykiem (LABA) i kortykosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

Interwencja

Produkt leczniczy Enerzair® Breezhaler® złożony z mometazonu furoinianu, indakaterolu oraz glikopironium (MF/IND/GLY), zamknięty w jednym inhalatorze w dawce: 160/150/50 μ g/dobę;

Komparatory

Komparatorem dla terapii produktem Enerzair® Breezhaler® w analizie klinicznej są terapie złożone z FP/SAL + TIO w dawce 1000/100 μ g/dobę + 5 μ g/dobę (dawka ekwiwalentna dla ocenianej interwencji) oraz FP/SAL w dawce 1000/100 μ g/dobę (dawka ekwiwalentna dla ocenianej interwencji). Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

Jednocześnie w warunkach polskich w rozważanym wskazaniu refundowane są także inne niż FP/SAL leki złożone ICS/LABA, a wytyczne praktyki klinicznej traktują je równorzędnie i nie wskazują leku preferowanego. W związku z tym w analizie podstawowej opracowanej analizie ekonomicznej terapię produktem Enerzair® Breezhaler® porównano z terapią wysokimi dawkami ICS/LABA (ekwiwalentnymi dla ocenianej interwencji) oraz terapią wysokimi dawkami ICS/LABA w połączeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA, *long-acting muscarinic antagonists*), ICS/LABA + LAMA (w dwóch inhalatorach), które uznano za aktualny standard postępowania w

leczeniu pacjentów z populacji docelowej [1]. Porównanie wyłącznie z FP/SAL+TIO i FP/SAL rozważono natomiast w analizie wrażliwości.

Punkty końcowe

Uwzględniane w analizie punkty końcowe są zróżnicowane w zależności od rozważanego komparatora (ze względu na różnice w formie przeprowadzonej analizy – szczegóły w rozdziale 1.2):

- lata życia skorygowane jakością (QALY, *Quality Adjusted Life Years*) – dla porównania z ICS/LABA,
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*) – dla porównania z ICS/LABA,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem:
 - współczynnika ICUR – dla porównania z ICS/LABA,
 - różnicy kosztów terapii – dla porównania z ICS/LABA + LAMA.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [2], w ramach której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MF/IND/GLY u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy: IRIDIUM, w którym bezpośrednio porównano MF/IND/GLY względem leku złożonego z flutykazonu propionianu i salmeterolu (FP/SAL zaliczany do grupy ICS/LABA) oraz ARGON, w którym dokonano bezpośredniego porównania terapii MF/IND/GLY względem terapii złożonej z flutykazonu propionianu, salmeterolu i tiotropium (FP/SAL + TIO zaliczany do grupy ICS/LABA + LAMA).

Wyniki analizy klinicznej wykazały, że w porównaniu z terapią dwuskładnikową zawierającą wysokie dawki FP/SAL zastosowanie terapii MF/IND/GLY wiąże się z istotnie statystycznie niższą średnią roczną częstością zaostrzeń, w tym ciężkich, poprawą parametrów spirometrycznych, kontroli objawów choroby, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa i jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S.

Wykazano, że wnioskowana interwencja MF/IND/GLY jest terapią nie gorszą od FP/SAL + TIO w wysokich dawkach w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S w 24. tyg. leczenia (dla analizowanego punktu kocowego testowano hipotezę *non-inferiority*). Nie stwierdzono

również istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami pod względem wpływu na częstość występowania zaostrzeń, zwłaszcza ciężkich. W grupie MF/IND/GLY odnotowano natomiast istotnie statystycznie większą niż w ramieniu FP/SAL + TIO poprawę parametrów spirometrycznych, kontroli objawów choroby, a także lepszą jakość życia mierzoną kwestionariuszami AQLQ-S i SGRQ. Jednocześnie zidentyfikowane różnice między porównanymi interwencjami nie były istotne klinicznie.

Wytyczne praktyki klinicznej wszystkie preparaty z grupy ICS/LABA traktują równorzędnie i nie wskazują leku preferowanego z tej grupy. Brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy preparatami z grupy ICS/LABA potwierdzają także wyniki przeglądu systematycznego CADTH – Bond 2009 [3]. Dane z NFZ dotyczące rozpowszechnienia preparatów z grupy ICS/LABA wskazują, że najczęściej stosowanym preparatem w grupie wysokich dawek jest FP/SAL. Z kolei TIO jest jedyną substancją z grupy LAMA zarejestrowaną i wskazaną przez wytyczne w leczeniu pacjentów z astmą [4, 5]. W związku z tym w analizie przyjęto, że wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej dla porównania MF/IND/GLY z terapią dwuskładnikową zawierającą wysokie dawki FP/SAL i wysokie dawki FP/SAL+TIO można traktować jako reprezentatywne dla porównania MF/IND/GLY z terapią dwuskładnikową zawierającą wysokie dawki ICS/LABA i wysokie dawki ICS/LABA+LAMA, uwzględnionego w niniejszej analizie.

Kierując się wytycznymi AOTMiT, ocenę ekonomiczną dla porównania z wysokimi dawkami ICS/LABA, przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności (CUA, *Cost-Utility Analysis*). Dla porównania z ICS/LABA + LAMA analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, *Cost-Minimization Analysis*) ze względu na brak istotnych statystycznie lub klinicznie różnic w wynikach dotyczących efektów zdrowotnych ocenianych interwencji. Taką formę analizy ekonomicznej dla porównania leków trójskładnikowych Trelegy Ellipta i Trimbrow z refundowanymi preparatami wziewnymi umożliwiającymi leczenie trzema substancjami czynnymi w dwóch inhalatorach ICS/LABA + LAMA w leczeniu POChP (pomimo wykazania istotnych klinicznie zmian wartości FEV dla porównanych interwencji) zostało uznane przez Agencję za właściwą [6, 7].

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań randomizowanych dowodzących wyższości interwencji ocenianej nad ICS/LABA + LAMA. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [8]. Niemniej jednak w analizie klinicznej wykazano, że terapia Enerzair® Breezhaler® jest terapią nie gorszą niż terapia FP/SAL w skojarzeniu z TIO, a zatem efekty zdrowotne uzyskiwane w przypadku stosowania terapii Enerzair® Breezhaler® są nie gorsze niż w przypadku stosowania terapii FP/SAL + TIO. Ze względu na brak wiarygodnych danych umożliwiających zróżnicowanie efektów porównywanych terapii konserwatywnie przeprowadzono CMA, zakładając brak różnic w skuteczności obu terapii. W takim przypadku (jednakowe efekty zdrowotne) poziom cen progowych względem współczynników CUR (w CCA) jest identyczny jak względem kosztów (w CMA). W związku z tym w ramach analizy odstąpiono od wyznaczenia współczynników kosztów-użyteczności (CUR), które w rozważanym przypadku nie zwiększałyby wartości informacyjnej analizy.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego (*Launch Cost Effectiveness Model for Enerzair and Ateectura in Asthma*), dostosowany do polskich warunków w zakresie wybranych parametrów klinicznych, użyteczności stanów zdrowia (w przypadku analizy kosztów-użyteczności), parametrów kosztowych oraz parametrów technicznych, takich jak próg opłacalności i stopy dyskontowe. W modelu dodano ponadto kalkulację cen progowych zgodnie z polskimi wymogami opracowywania analiz HTA. Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną dla porównania produktu Enerzair® Breezhaler® z ICS/LABA w wysokich dawkach przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

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. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

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

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia 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 [9], 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 (patrz rozdz. 2.11).

Dla porównania z ICS/LABA + LAMA w wysokich dawkach przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. 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 ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu ekonomicznym [10], który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i modyfikację zakresu uwzględnionych obliczeń, w tym uzupełnienie ich o kalkulacje ceny progowej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [9]. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich. Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

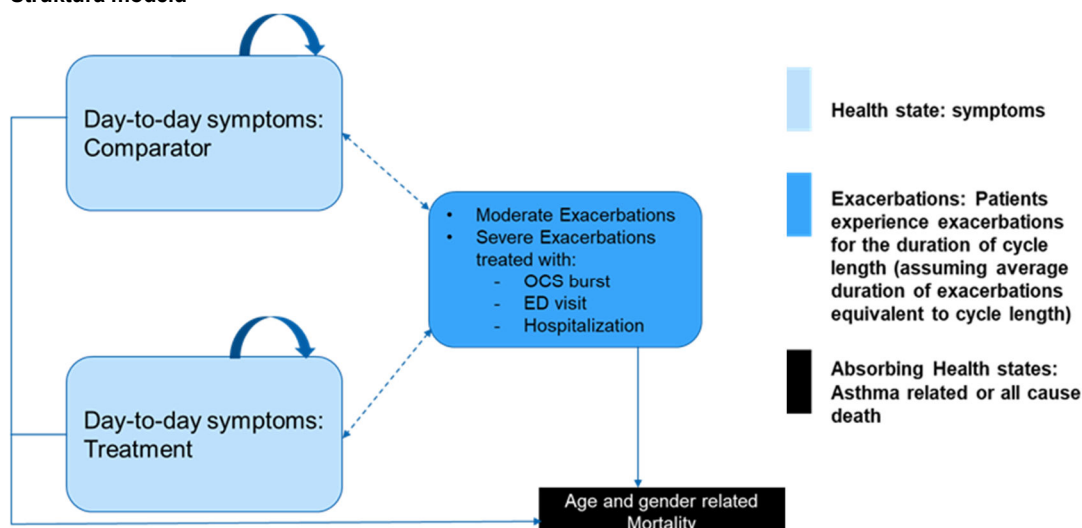
Model skonstruowano jako model kohortowy przy uwzględnieniu 50-letniego horyzontu czasowego (który w przypadku pacjentów z populacji docelowej może zostać utożsamiony z horyzontem dożywoć) i 4-tygodniowej długości cyklu. Długość cyklu odpowiada średniemu czasowi trwania zaostrzeń astmy i jest zgodna z założeniami innych analiz dotyczących astmy i przedłożonych w brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*) [11, 12].

Model umożliwia modelowanie przebiegu choroby i leczenia pacjentów z diagnozą umiarkowanej do ciężkiej astmy, u których nie uzyskano kontroli choroby mimo dotychczas zastosowanego leczenia. Składa się z 3 głównych stanów zdrowia:

- „brak zaostrzeń choroby” rozumiany jako występowanie codziennych objawów astmy („*day-to-day symptoms*”),
- „zaostrzenia choroby” („*exacerbations*”),
- „zgon”.

Strukturę modelu wraz z zasadami przejść pomiędzy stanami przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu



Modelowanie rozpoczyna się w stanie „brak zaostrzeń choroby”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie zdrowia lub przejść do stanu „zaostrzenia choroby” lub do stanu „zgon”. Pacjenci mogą doświadczyć 3 rodzajów klinicznie istotnych ciężkich zaostrzeń choroby, tj.:

- zaostrzenia wymagającego zastosowania doustnych kortykosteroidów (OCS, *Oral Corticosteroids*),
- zaostrzenia wymagające wizyty w SOR oraz
- zaostrzenia wymagającego hospitalizacji.

Poza ww. ciężkimi zaostrzeniami model umożliwia uwzględnienie zaostrzeń w stopniu umiarkowanym. Ze względu jednak na brak dowodów na wpływ umiarkowanych zaostrzeń na jakość życia pacjentów oraz znikomy koszt ich leczenia (obejmującego glikokortykosteroidy podawane przez kilka dni [13]) nie zostały one uwzględnione w analizie, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy. Biorąc pod uwagę wyższą częstość występowania tych zdarzeń w ramieniu ICS/LABA w wysokich dawkach względem ramienia preparatu Enerzair® Breezhaler® w badaniu włączonym do analizy klinicznej, jest to jednocześnie założenie konserwatywne.

Stan „zgon” obejmuje zgony wynikające zarówno ze śmiertelności związanej z zaostrzeniem astmy, jak i śmiertelności ogólnej zależnej od płci i wieku. Jednocześnie, jako że w kluczowych badaniach oceniających preparat Enerzair® Breezhaler® nie raportowano zgonów związanych z astmą, zgodnie z założeniem autorów modelu, w analizie nie uwzględniono wzrostu śmiertelności spowodowanego przez analizowaną jednostkę chorobową.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.5) oraz użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 3.3; dotyczy porównania z ICS/LABA).

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z astmą, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającymi β 2-mimetykiem (LABA) i kortykosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest preparat złożony z mometazonu furonianu / indakaterolu / glikopironium (produkt leczniczy Enerzair Breezhaler®) zamknięty w jednym inhalatorze proszkowym.

Komparatorami dla produktu leczniczego Enerzair® Breezhaler® są terapia złożona z ICS/LABA w wysokich dawkach oraz ICS/LABA + LAMA w wysokich dawkach.

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [9], przeprowadzono analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. W ramach perspektywy płatnika publicznego uwzględniono koszty ponoszone na finansowanie leków w ramach programu Leki 75+.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 50-letnim horyzoncie czasowym. Ponieważ średni wiek pacjentów z astmą w badaniu IRIDIUM (Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA) wynosił 52 lata, zaś w badaniu ARGON (Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA + LAMA) – 53 lata, przyjęcie takiego horyzontu odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na pełniejsze ujęcie różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest także zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [14].

W przebiegu choroby mogą występować zmiany w zakresie stosowanego przez pacjentów leczenia, co nie zostało uwzględnione w modelu. Biorąc pod uwagę powyższe oraz kierując się wytycznymi AOTMiT [14], w ramach analizy wrażliwości przetestowano krótszy horyzont, wynoszący 1 rok (scenariusz H).

W przypadku porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA + LAMA przeprowadzonego w formie CMA, zmiana horyzontu czasowego wiąże się wyłącznie z odpowiednim przeskalowaniem uzyskanych wyników, z uwzględnieniem przeżycia pacjentów jednakowego w ramieniu interwencji ocenianej i komparatora, pozostając bez wpływu na uzyskane wartości cen progowych.

2.7. Efekty zdrowotne

W niniejszej analizie uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- klinicznie istotne ciężkie zaostrzenia choroby:
 - zaostrzenia wymagające podania doustnych OCS,
 - zaostrzenia wymagające wizyty na oddziale ratunkowym (wizyta w SOR),
 - zaostrzenia wymagające hospitalizacji,
- jakość życia.

Zgodnie z wynikami badań włączonych do analizy klinicznej częstość występowania ciężkich zaostrzeń zależy od rodzaju stosowanej terapii. Dla porównania produktu Enerzair® Breezhaler® z ICS/LABA częstość tę określono zgodnie z danymi z badania IRIDIUM [15]. Dla porównania produktu Enerzair® Breezhaler® z ICS/LABA + LAMA skorzystano z badania ARGON, przy czym, zgodnie z przyjętą metodyką analizy (CMA), w obu ramionach tego porównania założono taką samą częstość zaostrzeń (średnią dla obu ramion badania) [16].

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na koszty leczenia pacjentów, a w przypadku porównania produktu Enerzair® Breezhaler® z ICS/LABA także lata życia skorygowane jakością. Użyteczności stanu zdrowia „brak zaostrzeń choroby” zaczerpnięto z badań IRIDIUM [15]. Spadek użyteczności w przypadku wystąpienia ciężkich zaostrzeń ustalono na podstawie wyników badania Lloyd 2007 [17].

Źródła danych, z których zaczerpnięto dane dotyczące efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Częstość występowania ciężkich zaostrzeń	IRIDIUM [15], ARGON [16]
Użyteczności stanów zdrowia	IRIDIUM [15]

Szczegółowy opis uwzględnionych danych zamieszczono w rozdziałach 3.2 i 3.3.

2.8. Koszty

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

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty leczenia ciężkich zaostrzeń.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Koszty interwencji i komparatorów	Dane Zamawiającego, IKAR Pro [18] (uwzględnione dane z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. [19])
Koszty leczenia ciężkich zaostrzeń	IKAR Pro [18], Zarządzenie Nr 105/2020/DSOZ [20], Statystyki NFZ [21], Analiza ekonomiczna Spiriva Respimat [13]

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.5.

2.9. 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 [14] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [9].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT, przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (Scenariusz D).

2.10. 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 4 tygodnie i uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego zależny od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z np. 12 pkt 13 oraz np. 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 jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w np. 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 155 514 zł [22].

Próg opłacalności jest stosowany w analizie wyłącznie w przypadku porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA przeprowadzonego w formie CUA.

2.12. 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 oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, *Probabilistic Sensitivity Analysis*) została przeprowadzona jedynie dla porównania z wysokimi dawkami ICS/LABA przeprowadzonego w formie CUA. W przypadku porównania z ICS/LABA + LAMA odstąpiono od wykonania PSA, gdyż analiza ekonomiczna dla tego porównania została opracowana w formie porównania kosztów (CMA), co w świetle wytycznych AOTMiT [14] stanowi uzasadnienie dla zastosowanego podejścia.

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 wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 5000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz QALY. 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 porównanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (155 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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 proporcji kobiet przyjęto rozkład normalny,
- dla parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia, spadki użyteczności oraz częstości występowania ciężkich zaostrzeń przyjęto rozkład lognormalny.

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progów opłacalności dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych,
- rocznej liczby ciężkich zaostrzeń oraz rozkładu ciężkich zaostrzeń ze względu na sposób ich leczenia,
- kosztów (w tym uwzględniania wyłącznie FP/SAL zamiast ICS/LABA w ramieniu komparatora),
- użyteczności stanów zdrowia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka populacji została określona na podstawie badań klinicznych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów:

- badanie ARGON - dla porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA + LAMA,
- badanie IRIDIUM - dla porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA.

W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową, mające wpływ na śmiertelność oraz użyteczności stanów zdrowia:

- średni wiek pacjentów,
- odsetek kobiet.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyki początkowe populacji docelowej w obliczeniach analizy

Parametr	Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA + LAMA	Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA
Wiek [lata]	53	52
Odsetek kobiet [%]	63	62

3.2. Ciężkie zaostrzenia choroby

W analizie uwzględniono występowanie ciężkich zaostrzeń choroby. Częstość ich występowania zaczerpnięto z następujących badań:

- IRIDIUM – dla porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA,
- ARGON – dla porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA + LAMA (założono taką samą częstość zaostrzeń).

Wartości przyjęte w analizie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Roczna liczba ciężkich zaostrzeń uwzględniona w analizie podstawowej

Interwencja	ARGON	IRIDIUM
Enerzair® Breezhaler®	0,34*	0,26 [0,22; 0,31]
ICS/LABA w wysokich dawkach	-	0,45 [0,39; 0,53]
ICS/LABA + LAMA w wysokich dawkach	0,34*	-

*porównanie z ICS/LABA + LAMA przeprowadzone w formie CMA (założona taka sama częstość zaostrzeń w obu ramionach (średnia dla obu ramion))

W nawiasach podano 95% przedziały ufności (w przypadku danych z badania ARGON nie dysponowano danymi dla wartości średniej z obu ramion badania)

Założenia dotyczące rocznej liczby ciężkich zaostrzeń zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości (nie dotyczy porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA + LAMA przeprowadzonego w formie CMA, w którym koszt leczenia zaostrzeń nie stanowi kosztu różniącego porównane interwencje). Kluczowa dla wyników analizy jest różnica w rocznej liczbie ciężkich zaostrzeń, jednak dla tego parametru nie były dostępne wyniki w zakresie wariacji lub granic 95% przedziału ufności. W związku z tym uwzględniono wyniki badania IRIDIUM dla parametru *rate ratio*, określającego względną częstość występowania ciężkich zaostrzeń w ramieniu Enerzair® Breezhaler® względem ramienia ICS/LABA – 0,58 [0,45; 0,73]. Wartość średnia parametru (0,58) odpowiada założeniom analizy podstawowej, natomiast granice 95% przedziałów ufności zostały uwzględnione w analizie wrażliwości, w której przy założeniu rocznej liczby zaostrzeń dla ICS/LABA jak w analizie podstawowej (0,45) wyznaczono roczną liczbę zaostrzeń dla terapii preparatem Enerzair® Breezhaler® - odpowiednio 0,20 (scenariusz Z-1) i 0,33 (scenariusz Z-2) przy uwzględnieniu w obliczeniach dolnej i górnej granicy 95% przedziału ufności dla parametru *rate ratio*.

Tabela 6.
Roczna liczba ciężkich zaostrzeń uwzględniona w analizie wrażliwości

Scenariusz analizy		Enerzair® Breezhaler®	ICS/LABA
Analiza podstawowa		0,26	0,45
Analiza wrażliwości	Scenariusz Z-1	0,20	0,45
	Scenariusz Z-2	0,33	0,45

Zgodnie z założeniami modelu pacjenci mogą doświadczyć jednego z trzech typów klinicznie istotnych ciężkich zaostrzeń choroby:

- zaostrzenia wymagającego podania doustnych OCS,
- zaostrzenia wymagającego wizyty na oddziale ratunkowym (wizyta w SOR),
- zaostrzenia wymagającego hospitalizacji.

Odsetki pacjentów, u których występują wyżej wymienione typy ciężkich zaostrzeń, przyjęto za autorami modelu na podstawie danych zaczerpniętych z raportu opracowanego przez *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER 2018 [23]).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości tych odsetków określone na podstawie analizy ekonomicznej dla Spiriva Respimat ocenianej przez AOTMiT [13]. W oparciu o przedstawione we wspomnianej analizie dane przyjęto, że zaostrzenia wymagające hospitalizacji stanowią 28,6% ciężkich zaostrzeń (wartość maksymalna oszacowana na podstawie uwzględnionych w ww. analizie prawdopodobieństw przejść ze stanów zdrowia „astma kontrolowana”, „astma niekontrolowana” oraz „astma częściowo kontrolowana”). Wartości pozostałych odsetków wyznaczono proporcjonalnie do wartości uwzględnionych w analizie podstawowej.

Uwzględnione w analizie dane zestawiono poniżej.

Tabela 7.
Podział pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami ze względu na rodzaj zastosowanego leczenia

Wariant	OCS	SOR	Hospitalizacja	Źródło
Analiza podstawowa	90%	5%	5%	ICER 2018 [23]
Analiza wrażliwości (scenariusz Z-3) ^a	68%	4%	29%	ICER 2018 [23], analiza ekonomiczna dla Spiriva Respimat [13]

a) suma wartości przekracza 100% z powodu zaokrągleń

Uwzględnienie podziału na poszczególne typy ciężkich zaostrzeń wpływa na spadek użyteczności (rozd. 3.3) oraz determinuje koszty leczenia (rozd. 3.5.2). Biorąc pod uwagę niższą roczną liczbę ciężkich zaostrzeń przypadającą na pacjenta w ramieniu Enerzair® Breezhaler® niż w ramieniu ICS/LABA oraz to, że najwyższy spadek użyteczności i najwyższe koszty leczenia przypisano w analizie do zaostrzeń wymagających hospitalizacji, przyjęte w analizie podstawowej założenia (w zakresie sposobu postępowania w przypadku wystąpienia ciężkich zaostrzeń) mają charakter konserwatywny.

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

Niniejszy rozdział dotyczy użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w opracowanej analizie ekonomicznej dla porównania Enerzair® Breezhaler® i ICS/LABA.

W analizie ekonomicznej jako efekty kliniczne różnicujące porównane interwencje uwzględniono występowanie ciężkich zaostrzeń astmy. W celu określenia wartości użyteczności dla wyróżnionych w modelu stanów zdrowia skorzystano z danych uwzględnionych w oryginalnym modelu oraz odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego (szczegóły w rozdz. A.2).

Spadki użyteczności związane z zaostrzeniami choroby określono na podstawie danych raportowanych w publikacji Lloyd 2007 [17]. Jest to jedna z dwóch publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeszukania, które prezentowały jakość życia pacjentów związaną z wystąpieniem zaostrzeń astmy. Raportowano w niej wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego, w którym uczestniczyło 112 pacjentów z Wielkiej Brytanii, a oceny jakości życia dokonano między innymi z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W drugiej publikacji – Yong 2016 [24] – opisano wyniki badania, którym objęto niewielką, liczącą 20 osób, populację mieszkańców Malezji. Ponieważ różnice kulturowe między populacją malezyjską a polską mogą ujawniać się w użyteczności stanów zdrowia, a jakość życia w badaniu oceniono przy użyciu bezpośredniej metody *Standard Gamble*, dane raportowane w omawianym badaniu nie zostały wykorzystane w analizie.

Interwencje stosowane w leczeniu astmy mogą w różnym stopniu łagodzić objawy choroby (m.in. w zakresie występowania łagodnych i umiarkowanych zaostrzeń choroby), a więc wpływać na jej uciążliwość dla pacjenta, co z kolei może przekładać się na różnice w jakości życia pacjentów między poszczególnymi terapiami. W szczególności w badaniu IRIDIUM, w którym oceniano skuteczność i

bezpieczeństwo terapii MF/IND/GLY vs ICS/LABA w wysokich dawkach, jakość życia pacjentów oceniona kwestionariuszem EQ-5D była różna między porównanymi schematami. Biorąc pod uwagę, że ww. badanie w najwyższym stopniu odpowiada definicji populacji docelowej uwzględnionej w niniejszej analizie oraz porównanym interwencjom, użyteczności stanu zdrowia w trakcie terapii preparatem Enerzair® Breezhaler® i ICS/LABA w analizie określono zgodnie z jego wynikami. Podejście to jest zgodnie z założeniami oryginalnego modelu.

Użyteczność stanu „brak zaostreń choroby”

Wartości użyteczności dla stanu „brak zaostreń choroby” przyjęto zgodnie z założeniami autorów modelu z rozróżnieniem na zastosowaną interwencję. Odpowiednie dane (niepublikowane) zostały zaczerpnięte z badania IRIDIUM, w którym jakość życia pacjentów była mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Wartości te reprezentują użyteczność stanu zdrowia pacjentów leczonych z zastosowaniem interwencji ocenianych we wspomnianym badaniu w 52. tygodniu trwania terapii.

Wartości użyteczności uwzględnione w analizie zamieszczono poniżej.

Tabela 8.
Użyteczność stanu „brak zaostreń choroby” w zależności od rodzaju stosowanego leczenia [25]

Użyteczności skorygowane wiekiem

Zgodnie z rekomendacjami NICE przedstawionymi w dokumencie DSU (*Decision Support Unit*): „*The use of health state utility values in decision models*” [26] założenie zachowania stałych użyteczności w czasie w wieloletnim horyzoncie czasowym w populacji, której istotną część stanowią osoby w podeszłym wieku, nie jest zasadne, z uwagi na rosnącą częstość występowania chorób współistniejących, a także bezpośredni wpływ wieku na jakość życia związaną ze zdrowiem (użyteczność maleje wraz z rosnącym wiekiem pacjentów). Ponadto w przytaczanym dokumencie [26] wskazano, że „uwzględnienie wpływu wieku i płci pacjentów na użyteczności stanów zdrowia powinno być uwzględniane w obliczeniach jako absolutne minimum”.

W związku z powyższym w dostosowywanym modelu istnieje możliwość uwzględnienia zależności użyteczności stanu zdrowia od wieku i płci pacjentów, zgodnie z zaleceniem NICE. Obliczenia oparto na danych z publikacji Ara 2010 [27] (uwzględnionej przez autorów modelu) oraz Golicki 2017 [28] dotyczących odpowiednio użyteczności dla populacji ogólnej UK oraz Polski. W badaniu Ara 2010 zależność jakości życia od wieku i płci przedstawiono następującą zależnością:

$$EQ - 5D = 0,9508566 + 0,212126 * \text{płeć_męska} - 0,0002587 * \text{wiek} - 0,0000332 * \text{wiek}^2$$

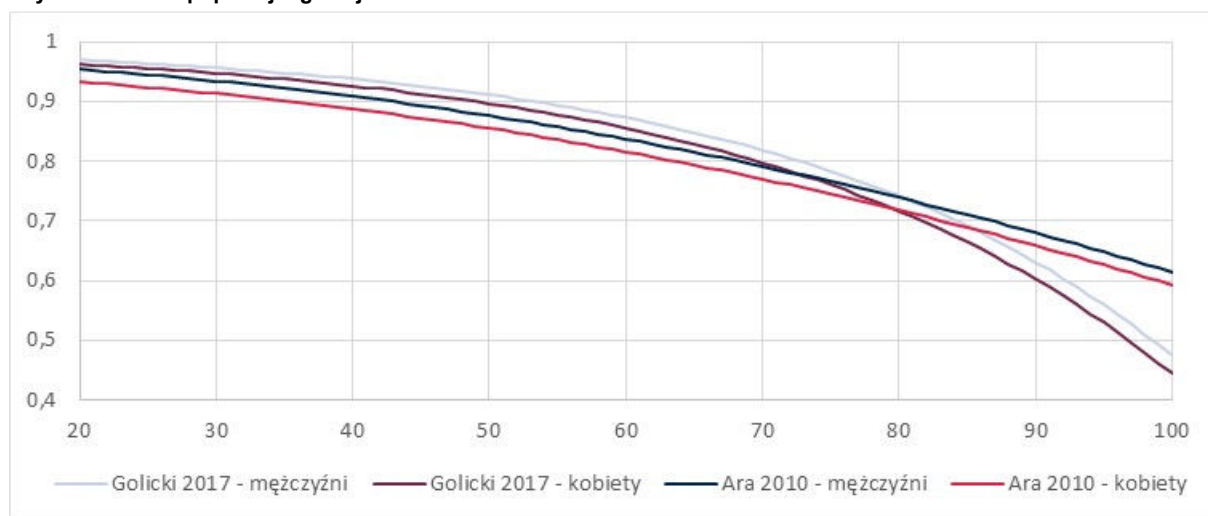
Do danych z publikacji Golicki 2017 opisujących przeciętną jakość życia w 8 grupach wiekowych wśród kobiet i mężczyzn dopasowano trend potęgowy:

$$EQ - 5D_{mężczyźni} = 1 - 0,0150264 * e^{0,0355674 * \text{wiek}}$$

$$EQ - 5D_{kobiety} = 1 - 0,0191864 * e^{0,0336813 * \text{wiek}}$$

Wartości użyteczności w zależności od wieku i płci określone na podstawie ww. publikacji przedstawia poniższy wykres (Wykres 1).

Wykres 1.
Użyteczności dla populacji ogólnej w zależności od wieku



W analizie podstawowej uwzględniono polskie normy użyteczności, natomiast w ramach analizy wrażliwości normy brytyjskie (wariant U-1), jak również brak dostosowania użyteczności do wieku i płci pacjentów (wariant U-2).

Spadki użyteczności związane z zaostrzeniami astmy

Spadki użyteczności związane z trzema rodzajami ciężkich zaostrzeń (wymagającymi zastosowania doustnych kortykosteroidów, wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacji) uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badania Lloyd 2007 [17], w który podano spadki użyteczności związane z zaostrzeniem wymagającym podania OCS lub hospitalizacji. Jednocześnie w publikacji tej nie wyszczególniono spadku użyteczności związanego z zaostrzeniem wymagającym wizyty na SOR. W związku z tym, za autorami dostosowywanego modelu, przyjęto założenie, że dekrement użyteczności związany z tym rodzajem zaostrzeń jest równy zmniejszeniu użyteczności stanu zdrowia związanemu z zaostrzeniem wymagającym zastosowania OCS (Tabela 9).

Przyjęte wartości spadków odnoszą się do stanu „brak zaostrzeń choroby” i odzwierciedlają zmniejszenie użyteczności stanu zdrowia chorych na astmę wynikające z wystąpienia ciężkich zaostrzeń choroby danego rodzaju. Przyjęto, że spadki użyteczności związane z zaostrzeniami nie

zależą od rodzaju stosowanego leczenia podtrzymującego astmy (są takie same dla wszystkich interwencji ocenianych w analizie).

Czas trwania zaostrzeń astmy, a więc czas, przez jaki w modelu naliczone są spadki użyteczności z nimi związane, określono na 1 cykl w modelu (4 tygodnie).

Tabela 9.
Spadki użyteczności związane z ciężkim zaostrzeniem astmy w zależności od zastosowanego postępowania

Zaostrzenie	Spadek użyteczności	Czas trwania	Źródło
Wymagające zastosowania OCS	-0,1	Przyjęto, że jest równy długości cyklu (28 dni)	Spadki użyteczności: Lloyd 2007 [17] Czas trwania zaostrzeń: zgodnie z założeniem autorów modelu
Wymagające wizyty w SOR	-0,1		
Wymagające hospitalizacji	-0,2		

3.4. Dawkowanie interwencji i komparatorów

Dawkowanie terapii uwzględnionych w analizie przyjęto zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych (ChPL). Dawkowanie preparatów zawierających ICS/LABA może się różnić w zależności od produktu leczniczego mimo zawartości tej samej substancji czynnej. Na potrzeby analizy do każdego produktu przypisano wymaganą dzienną dawkę leku. Szczegółowe zestawienie zamieszczono w aneksie (Tabela 38), poniżej przedstawiono jedynie ogólne założenia dotyczące dawkowania. W przypadku gdy w ChPL dawka nie była jednoznacznie określona (podano zakres wartości), obliczenia przeprowadzono na średniej z podanych wartości. W analizie wrażliwości obliczenia przeprowadzono przy założeniu minimalnych i maksymalnych dziennych dawek leków ICS/LABA określonych w tych dokumentach (scenariusz K-1, K-2).

Tabela 10.
Dawkowanie terapii uwzględnionych w analizie

Terapia	Substancja czynna	Wymagana dawka na 1 podanie	Liczba wymaganych dziennych dawek
Enerzair® Breezhaler®	Furoinian mometazonu / Indakaterol / Glikopironium	136 µg + 114 µg + 46 µg / dawkę inhalacyjną	1
ICS/LABA w wysokich dawkach	Propionian flutykazonu / Salmeterol	250 µg + 25 µg / dawkę inhalacyjną lub 500 µg + 50 µg / dawkę inhalacyjną	2 – 4 w zależności od produktu
	Budezonid / Formoterol	320 µg + 9 µg / dawkę inhalacyjną	2 – 4 w zależności od produktu
	Beklometazon / Formoterol	200 µg + 6 µg / dawkę inhalacyjną	4
LAMA	Tiotropium	18 µg / dawkę inhalacyjną lub 2,5 µg / dawkę odmierzoną	1 dawka inhalacyjna lub 2 dawki odmierzone

3.5. Koszty

3.5.1. Koszty interwencji i komparatorów

3.5.1.1. Koszt produktu Enerzair Breezhaler®

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

Cenę zbytu netto preparatu Enerzair® Breezhaler® uzyskano od Wnioskodawcy. Cenę urzędową oraz hurtową obliczono przy zastosowaniu stawki VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5% ([REDACTED]).

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

Roczne koszty terapii produktem Enerzair® Breezhaler® uwzględniające dawkowanie przedstawione w rozdziale 3.4 zamieszczono w tabeli poniżej.

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

3.5.1.2. Koszt komparatorów

Komparatorem dla terapii produktem Enerzair® Breezhaler® w analizie klinicznej są terapie złożone z FP/SAL + TIO oraz FP/SAL w dawkach ekwiwalentnych dla ocenianej interwencji. Jednocześnie w warunkach polskich w rozważanym wskazaniu refundowane są także inne niż FP/SAL leki złożone ICS/LABA, a wytyczne praktyki klinicznej traktują je równorzędnie i nie wskazują leku preferowanego. W związku z tym w analizie podstawowej opracowanej analizie ekonomicznej terapię produktem Enerzair® Breezhaler® porównano z terapią wysokimi dawki ICS/LABA (ekwiwalentnymi dla ocenianej interwencji) oraz terapią wysokimi dawkami ICS/LABA + LAMA (w dwóch inhalatorach), które uznano za aktualny standard postępowania w leczeniu pacjentów z populacji docelowej [1]. Porównanie wyłącznie z FP/SAL+TIO i FP/SAL rozważono natomiast w analizie wrażliwości (scenariusz K-3).

Dodatkowo rozważono wariant, w którym komparatorem są preparaty o najniższym koszcie jednostkowym (za dzień terapii), odpowiednio ICS/LABA oraz ICS/LABA i LAMA (scenariusz K-4).

Substancje czynne z grupy ICS/LABA oraz LAMA finansowane są w ramach wykazu otwartego. Koszty wyznaczono zatem na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR), zaczerpniętych z serwisu IkarPro [18] (uwzględnione dane z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. [19]), jako średnia cena za dzienną dawkę ważona liczbą sprzedanych jednostek (dziennych dawek leku) w okresie sierpień 2019 r. – lipiec 2020 r. czyli z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne są dane. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie dane sprzedażowe dla pacjentów w wieku ≥ 18 lat, które wyodrębniono dla każdego produktu oddzielnie w oparciu o dane ze statystyk JGP za lata 2017-2018 [21]. Dodatkowo wyodrębniono dane sprzedażowe dla leków wydawanych bezpłatnie u pacjentów z grupy wiekowej 75+, a następnie wprowadzono odpowiednią korektę kosztów NFZ i pacjentów w analizie dla tych leków.

Na końcowym etapie prac nad analizą udostępnione zostały dane dotyczące sprzedaży aptecznej z okresu styczeń-sierpień 2020 r. Biorąc pod uwagę ich znikomy wpływ na wyniki BIA [29] oraz fakt, iż w niniejszej analizie używane są tylko do zważenia kosztów poszczególnych preparatów nie zostały one uwzględnione w analizie, co jest bez wpływu na jej wyniki.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej (GINA) w miarę możliwości zalecane jest stosowanie preparatów ICS/LABA dostępnych w jednym inhalatorze [1]. W obliczeniach uwzględniono zatem produkty dwuskładnikowe ICS/LABA w wysokich dawkach. W analizie podstawowej obliczenia przeprowadzono przy założeniu średnich dziennych dawek wskazywanych w charakterystykach produktów leczniczych, zaś w analizie wrażliwości przy założeniu minimalnych i maksymalnych dziennych dawek (scenariusz K-1, K-2, por. rozdz. 3.4).

Listę preparatów ICS/LABA uwzględnionych w analizie wraz z ich cenami oraz wielkością sprzedaży (wyrażoną w liczbie dziennych dawek w okresie sierpień 2019 r. – lipiec 2020 r.) określającą wagę przypisaną poszczególnym preparatom przy wyznaczaniu kosztu średniego przedstawiono w aneksie (Aneks B). Szczegółowe kalkulacje przedstawiono natomiast w załączonym pliku obliczeniowym.

Jedynym preparatem LAMA posiadającym wskazanie rejestracyjne w leczeniu astmy jest Spiriva Respimat, który mimo braku finansowania ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu obejmującym leczenie astmy, jest stosowany wśród pacjentów z populacji docelowej. Pozostałe produkty LAMA dostępne w Polsce mają wskazanie rejestracyjne i refundacyjne w leczeniu POChP. W związku z tym przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej bez współistniejącej POChP ponoszą pełny koszt związany z zakupem leku Spiriva Respimat®, a pacjenci ze współistniejącą POChP zakupują wszystkie dostępne produkty zawierające tiotropium (zgodnie z obowiązującymi zasadami refundacji; TIO jest jedyną substancją z grupy LAMA wskazaną przez wytyczne w leczeniu pacjentów z astmą [4, 5]). Średni koszt terapii LAMA wyznaczono jako średnią ważoną liczbą pacjentów z populacji docelowej z i bez współistniejącej POChP. [REDACTED]

Wszystkie refundowane w POChP preparaty zawierające tiotropium, z wyjątkiem Spiriva Respimat, refundowane są wśród ogółu pacjentów z POChP z 30% poziomem odpłatności pacjenta, jak również w ciężkiej POChP (z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową), w której wydawane są one pacjentom za odpłatnością ryczałtową. Pacjenci z populacji docelowej ze współistniejącym POChP mogą stosować leki w ramach obu wspomnianych wskazań (POChP ogółem, ciężka POChP) i w związku z tym w kalkulacji kosztów uwzględniono wartości średnie przy założeniu równego udziału dla obu grup pacjentów.

W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusze skrajne, tj. wydawanie pacjentom leków zawierających tiotropium za 30% odpłatnością (scenariusz K-5) oraz za odpłatnością ryczałtową (scenariusz K-6).

Średni roczny koszt terapii wysokimi dawkami ICS/LABA oraz ICS/LABA + LAMA przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegóły dotyczące przeprowadzonych oszacowań kosztów komparatorów przedstawiono w załączonym pliku obliczeniowym.

Tabela 13.
Roczne koszty terapii wysokimi dawkami ICS/LABA oraz ICS/LABA + LAMA

Wariant analizy	Schemat leczenia		
Analiza podstawowa	Wysokie dawki ICS + LABA		
	Wysokie dawki ICS + LABA + LAMA		
Scenariusz K-1	Wysokie dawki ICS + LABA		
	Wysokie dawki ICS + LABA + LAMA		
Scenariusz K-2	Wysokie dawki ICS + LABA		
	Wysokie dawki ICS + LABA + LAMA		
Scenariusz K-3	Wysokie dawki ICS + LABA		
	Wysokie dawki ICS + LABA + LAMA		
Scenariusz K-4	Wysokie dawki ICS + LABA		
	Wysokie dawki ICS + LABA + LAMA		
Scenariusz K-5	Wysokie dawki ICS + LABA		
	Wysokie dawki ICS + LABA + LAMA		
Scenariusz K-6	Wysokie dawki ICS + LABA		
	Wysokie dawki ICS + LABA + LAMA		

3.5.2. Koszty leczenia ciężkich zaostrzeń

W analizie uwzględniono rozróżnienie kosztu leczenia klinicznie istotnych ciężkich zaostrzeń choroby ze względu na typ tego zdarzenia:

- zaostrzenia wymagające hospitalizacji,
- zaostrzenia niewymagające hospitalizacji (w tym zaostrzenia wymagające podania doustnych OCS lub wizyty na oddziale ratunkowym (wizyta w SOR)).

Koszt hospitalizacji z powodu ciężkich zaostrzeń choroby oszacowano jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2019 roku. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2019 rok [21]), przyjmując, że wartość jednego punktu wynosi 1 zł. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia ciężkich zaostrzeń choroby wymagających hospitalizacji wyniósł 3133,92 zł. Przyjęto, że koszt ten uwzględnia koszty podanych leków i zastosowanych świadczeń w związku z zaostrzeniem choroby.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Koszt hospitalizacji z powodu wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
D10E Dychawica oskrzelowa > 65 r.ż.	10 412	4073,34 zł
D10F Dychawica oskrzelowa < 66 r.ż.	19 975	2644,25 zł
Średni koszt		3133,92 zł

W analizie przyjęto, że pacjent z ciężkim zaostrzeniem astmy, który nie jest leczony w warunkach szpitalnych wymaga specjalistycznej opieki (dwóch dodatkowych wizyt lekarskich). Przyjęto, że wizyta u specjalisty odbywa się w ramach świadczenia: *Świadczenie w zakresie leczenia gruźlicy i chorób płuc* (na podstawie zarządzenia Nr 105/2020/DSOZ Prezesa NFZ [20]). Koszty uwzględnione w tym zakresie w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń astmy niewymagających hospitalizacji – wizyty lekarskie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt / zaostrzenie
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40	1 zł	40,00 zł	80,00 zł

Dodatkowo w analizie przyjęto, że chorzy z ciężkim zaostrzeniem astmy niewymagających hospitalizacji oprócz wywiadu lekarskiego otrzymują doustne glikokortykosteroidy (OCS). Stosowanie OCS stanowi podstawową metodę leczenia ciężkich zaostrzeń astmy. W okresach zaostrzeń astmy OCS stosuje się zwykle krótkotrwale, przez kilka, kilkanaście dni, zastępując je następnie lekami wziewnymi. Długość

leczenia OCS oraz ich dawkowanie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla Spiriva Respimat ocenianej przez AOTMiT [13].

Średni koszt OCS wyznaczono jako średni koszt prednizonu i prednizolonu określony w wykazie leków refundowanych z dnia 21 października 2020 roku ważony liczbami sprzedanych jednostek (mg) tych leków w okresie 08.2019–07.2020 roku, zaczerpniętymi z serwisu IkarPro [18].

Tabela 16.
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń astmy niewymagających hospitalizacji – koszt OCS

Lek	Dzienna dawka [mg]	Długość leczenia [dni]	Koszt / zaostrzenie	
			NFZ	NFZ + pacjent
OCS	40	6	10,88 zł	19,37 zł

W poniższej tabeli przedstawiono łączne koszty leczenia ciężkich zaostrzeń wymagających i niewymagających hospitalizacji, które zaimplementowane zostały dla obu kategorii ciężkich zaostrzeń tego typu wyodrębnionych w modelu (wymagających podania OCS i wizyty w SOR).

Tabela 17.
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń astmy niewymagających hospitalizacji – podsumowanie

Parametr	Koszt / zaostrzenie	
	NFZ	NFZ + pacjent
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń wymagających hospitalizacji	3133,92 zł	3133,92 zł
Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń niewymagających hospitalizacji	90,88 zł	99,37 zł

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- W analizie ekonomicznej porównano terapię preparatem Enerzair® Breezhaler® z ICS/LABA w wysokich dawkach i ICS/LABA+LAMA w wysokich dawkach, a zatem z komparatorami obejmującymi szerszą grupę leków niż FP/SAL w wysokich dawkach i FP/SAL + TIO w wysokich dawkach, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej. Wytyczne praktyki klinicznej wszystkie preparaty z grupy ICS/LABA traktują równorzędnie i nie wskazują leku preferowanego z tej grupy. Przyjęto, że efekty kliniczne uzyskane w trakcie terapii ICS/LABA w wysokich dawkach i ICS/LABA+LAMA w wysokich dawkach są jednakowe niezależnie od zastosowanych substancji czynnych. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z FP/SAL w wysokich dawkach i FP/SAL + TIO w wysokich dawkach przedstawiono w analizie wrażliwości.
- Analiza dla porównania z ICS/LABA w wysokich dawkach została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), a dla porównania z ICS/LABA + LAMA w wysokich dawkach w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).
- Analiza została przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym.
- W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 4 tygodnie, uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych.
- [REDACTED]
- Charakterystyka populacji (wiek i odsetek kobiet, wpływające na przeżycie i użyteczności) została określona na podstawie badań klinicznych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów.
- Uwzględniono koszty terapii analizowanymi interwencjami i koszty leczenia ciężkich zaostrzeń.
- Koszty preparatów ICS/LABA oraz ICS/LABA + LAMA wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych jako średnia cena za dzienną dawkę ważoną liczbą sprzedanych jednostek (dziennych dawek leku) w okresie od sierpnia 2019 r. do lipca 2020 r. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie dane sprzedażowe dla pacjentów w wieku powyżej 18 lat, które wyodrębniono dla każdego produktu oddzielnie w oparciu o dane ze statystyk JGP za lata 2017-2018 [21]. Dodatkowo wyodrębniono dane sprzedażowe dla leków wydawanych bezpłatnie u pacjentów z grupy wiekowej 75+, a następnie wprowadzono odpowiednią korektę kosztów NFZ i pacjentów w analizie dla tych leków.
- Nie uwzględniono przerywania leczenia podtrzymującego astmy z zastosowaniem porównanych interwencji.

- Wyróżniono stany „brak zaostrzeń choroby”, „zaostrzenia choroby” i „zgon”.
- Uwzględniono występowanie ciężkich zaostrzeń (częstość na podstawie wyników analizy klinicznej) i rozróżniono je na 3 typy (zaostrzenia wymagające: podania doustnych OCS, wizyty na oddziale ratunkowym, hospitalizacji).
- Użyteczności stanu zdrowia „brak zaostrzeń choroby” przyjęto zgodnie z wynikami badania IRIDIUM. Wartości przyjęte dla ramienia Enerzair® Breezhaler® i ICS/LABA w wysokich dawkach są różne, co może odzwierciedlać wpływ stosowanego leczenia na kontrolę objawów astmy.
- W oparciu o polskie dane z publikacji Golicki 2017 [28] uwzględniono zależność użyteczności stanów zdrowia od wieku i płci pacjentów
- Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem ciężkich zaostrzeń (rozróżnione ze względu na zastosowany sposób postępowania – wymagający zastosowania doustnych kortykosteroidów, wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym lub hospitalizacji). Założono, że spadek użyteczności występuje przez 28 dni.
- W badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej nie stwierdzono wystąpienia zgonów związanych z astmą. W związku z tym w analizie uwzględniono śmiertelność jak dla populacji ogólnej. W celu wykazania braku istotnego wpływu przyjętego założenia na wyniki analizy przetestowano je w ramach analizy wrażliwości, zakładając, że śmiertelność w populacji docelowej analizy jest 1.5-krotnie wyższa od śmiertelności w populacji ogólnej (scenariusz S-1).
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjent), przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.
- Model umożliwia uwzględnienie występowania zaostrzeń o umiarkowanym nasileniu. Niemniej jednak, zgodnie z założeniami autorów modelu, umiarkowane zaostrzenia pozostają bez wpływu na jakość życia pacjentów, a ich koszt jest znikomy, pozostając bez istotnego wpływu na wyniki analizy. Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej (umiarkowane zaostrzenia istotnie statystycznie częściej występują w ramieniu ICS/LABA niż Enerzair® Breezhaler®), ich pominięcie w analizie ma charakter konserwatywny.

4.2. 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. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 18).

Tabela 18.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Model structure	Arkusz przedstawiający charakterystykę modelu.
Settings	Arkusz z podstawowymi ustawieniami modelu.
Detailed inputs	Zestawienie danych kosztowych, efektywności i użyteczności stanów zdrowia
Parameter sheet	Arkusz z parametrami modelu
PSA simulation	Arkusz zawierający wyniki poszczególnych symulacji probabilistycznej analizy wrażliwości.
CEAC	Arkusz zawierający krzywe CEAC
Deterministic results	Arkusz zawierający wyniki analizy deterministycznej.
Calc Mortality+Utility	Arkusz zawierający tablice trwania życia ogólnej populacji Polski i dostosowanie użyteczności do polskich norm
Standard therapy	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty między stany zdrowia z naliczaniem kosztów i efektów zdrowotnych w ramieniu ICS/LABA w wysokich dawkach
Comparator 1	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty między stany zdrowia z naliczaniem kosztów i efektów zdrowotnych w ramieniu Enerzair® Breezhaler®
Comparator 5	Arkusz obliczeniowy zawierający kalkulację rozkładu kohorty z naliczaniem kosztów w ramieniu ICS/LABA + LAMA w wysokich dawkach

5.1.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1.4. Analiza PSA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 24). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 24.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont analizy (50 lat)	1 rok	Arkusz <i>Settings</i> Komórka D31	Rozdz. 2.6
D	Dyskontowanie kosztów (5%) i efektów zdrowotnych (3,5%)	0%	Arkusz <i>Settings</i> Komórki D39, D41	Rozdz. 2.9
Z-1	Roczna liczba ciężkich zaostżeń dla porównania Enerzair Breezhaler vs wysokie dawki ICS/LABA (odpowiadająca wartości średniej parametru <i>rate ratio</i>)	Odpowiadająca dolnej granicy przedziału ufności dla <i>rate ratio</i>	Arkusz <i>Detailed inputs</i> Komórka D34	Rozdz. 3.2
Z-2		Odpowiadająca górnej granicy przedziału ufności dla <i>rate ratio</i>		
Z-3	Rozkład ciężkich zaostżeń ze względu na sposób ich leczenia dla porównania Enerzair Breezhaler vs wysokie dawki ICS/LABA (na podstawie danych ICER)	Na podstawie analizy ekonomicznej dla Spiriva Respimat	Arkusz <i>Detailed inputs</i> Komórki C49-C51	Rozdz. 3.2
S-1	Śmiertelność pacjentów z populacji docelowej (jak dla populacji ogólnej)	1,5-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej	Arkusz <i>Settings</i> Komórka D66	Rozdz. 4.1
K-1	Koszty terapii ICS/LABA (wyznaczone dla średnich dziennych dawek)	Minimalne dzienne dawki	Arkusz <i>Detailed inputs</i> Komórka C84	Rozdz. 3.5.1
K-2		Maksymalne dzienne dawki		
K-3	Komparatory (ICS/LABA, ICS/LABA+LAMA)	FP/SAL, FP/SAL + TIO	Arkusz <i>Detailed inputs</i> Komórka C84	Rozdz. 3.5.1.2
K-4		Najtańszy FP/SAL, FP/SAL + TIO	Arkusz <i>Detailed inputs</i> Komórka C84	Rozdz. 3.5.1.2
K-5	Koszt LAMA z perspektywy NFZ u pacjentów z współistniejącą POChP (średnia dla ogółu pacjentów z POChP i pacjentów z ciężką POChP)	Jak dla ogółu pacjentów z POChP	Arkusz <i>Detailed inputs</i> Komórka C84	Rozdz. 3.5.1.2
K-6		Jak dla pacjentów z ciężką POChP		Rozdz. 3.5.1.2
U-1	Dostosowanie użyteczności do wieku i płci pacjentów dla	Na podstawie Ara 2011	Arkusz <i>Settings</i> Komórka D49	Rozdz. 3.3

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
U-2	porównania Enerzair Breezhaler vs wysokie dawki ICS/LABA (na podstawie Golicki 2017)	Brak dostosowania		

6.3. Wyniki porównania Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA + LAMA w wysokich dawkach

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

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

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. Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte.

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania (rozdz. A.1) nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla interwencji ocenianej w ramach niniejszej analizy oraz w populacji docelowej zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy. Tym samym nie przeprowadzono procesu walidacji konwergencji.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Ze względu na uproszczony charakter porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA + LAMA (wyznaczone wyłącznie koszty stosowania preparatu Enerzair® Breezhaler®, terapii ICS/LABA + LAMA i koszty leczenia ciężkich zaostrzeń, nie stanowiące kosztów różniących pomiędzy interwencjami) przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było konieczne i nie zostało przeprowadzone.

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej dla porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA, w zakresie występowanie ciężkich zaostrzeń bądź też przeżycia pacjentów, tj. aspektów uwzględnionych w modelowaniu w ramach niniejszej analizy.

8. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Preparat Enerzair® Breezhaler® charakteryzuje się wyższą skutecznością niż terapia dwuskładnikowa zawierająca wysokie dawki ICS/LABA i nie gorszą skutecznością niż terapia trójlekowa zawierająca wysokie dawki ICS/LABA i LAMA podawane w co najmniej dwóch podajnikach. Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że zamknięcie terapii w jednym inhalatorze oraz prosty schemat dawkowania (jedna inhalacja na dobę) w praktyce klinicznej może zwiększać skłonność pacjentów do stosowania się do zaleceń lekarzy, poprawiając tym samym efekty terapii. W konsekwencji, efekty uzyskiwane w rzeczywistej praktyce klinicznej w trakcie terapii preparatem Enerzair® Breezhaler® mogą być jeszcze bardziej korzystne w porównaniu z terapiami alternatywnymi.

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Ograniczenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Tym samym ograniczenia analizy klinicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- W badaniach oceniających preparat Enerzair® Breezhaler® nie raportowano zgonów związanych z astmą. W związku z tym w analizie uwzględniono śmiertelność jak dla populacji ogólnej. W rzeczywistości śmiertelność wśród pacjentów z populacji docelowej w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badań, ze względu na obciążenie chorobą, może być wyższa, co nie zostało uwzględnione ze względu na brak odpowiednich danych. Niemniej jednak założenie dotyczy zarówno interwencji ocenianej, jak i komparatorów, zatem nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Założenie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości.
- Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, tym samym zakładając, że porównywane interwencje stosowane są do końca życia pacjentów. W rzeczywistości pacjenci w przebiegu choroby mogą zmieniać stosowane leczenie. Roczny horyzont czasowy został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.
- Podział ciężkich zaostrzeń ze względu na związany z ich wystąpieniem sposób postępowania (hospitalizacja, SOR, OCS) określono na podstawie danych ICER. Biorąc pod uwagę, że zgodnie ze wspomnianymi danymi 90% zaostrzeń wymaga wyłącznie stosowania OCS (co jest opcją najtańszą z rozważanych), a częstość występowania zaostrzeń jest niższa dla Enerzair® Breezhaler® niż dla ICS/LABA, założenie to ma charakter konserwatywny.
- Wartości użyteczności stanów zdrowia w analizie zostały przyjęte zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, w którym dokonano kompilacji różnych źródeł danych, a w przypadku braku szczegółowych danych przyjęto arbitralne założenia. Wpływ tego podejścia na wyniki analizy testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.
- Dawkowanie ICS/LABA określono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). W przypadku części preparatów ChPL nie określały jednoznacznie zalecanych dawek, wskazując przedział dopuszczalnych wielkości. W analizie uwzględniono średnie wartości, a wartości skrajne zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.
- Koszty komparatorów wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych jako średnia cena za dzienną dawkę ważona liczbą sprzedanych jednostek (dziennych dawek leku) w okresie od sierpnia 2019 r. do lipca 2020 r. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie dane sprzedażowe dla pacjentów w wieku ≥ 18 lat. Ze względu na brak danych dotyczących udziału populacji docelowej w sprzedaży analizowanych preparatów w tym okresie dokonano oszacowania tej wartości na podstawie danych NFZ dla lat 2017-2018.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Enerzair® Breezhaler® (mometazonu fuoininan/indakaterol/glikopironium, MF/IND/GLY) w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym β 2-mimetykiem (LABA) i kortykosteroidem wziewnym (ICS) podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku, finansowanego w ramach wykazu otwartego leków dostępnych w aptece na receptę.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń zgodnie z polskimi wymogami dotyczącymi analizy ekonomicznej.

W ramach opracowanej analizy klinicznej [2] zidentyfikowano 2 randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo MF/IND/GLY u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy: IRIDIUM, w którym bezpośrednio porównano MF/IND/GLY względem leku złożonego FP/SAL, zaliczanego do grupy ICS/LABA oraz ARGON, w którym dokonano bezpośredniego porównania terapii MF/IND/GLY względem terapii złożonej FP/SAL + TIO, zaliczanego do grupy ICS/LABA + LAMA.

Wyniki analizy klinicznej wykazały, że w porównaniu z terapią dwuskładnikową zawierającą wysokie dawki FP/SAL zastosowanie terapii MF/IND/GLY wiąże się z istotnie statystycznie niższą średnią roczną częstością zaostrzeń, w tym ciężkich, poprawą parametrów spirometrycznych, kontroli objawów choroby, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa i jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S. Wnioskowana interwencja jest terapią nie gorszą od FP/SAL + TIO w wysokich dawkach w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem AQLQ-S w 24. tyg. leczenia i porównywalną pod względem wpływu na częstość występowania zaostrzeń, zwłaszcza ciężkich. W grupie MF/IND/GLY odnotowano natomiast istotnie statystycznie większą niż w ramieniu FP/SAL + TIO poprawę parametrów spirometrycznych, kontroli objawów choroby, a także lepszą jakość życia mierzoną kwestionariuszami AQLQ-S i SGRQ. Jednocześnie zidentyfikowane różnice między porównanymi interwencjami nie były istotne klinicznie. W związku z tym konserwatywnie pominięto ich wpływ na wyniki opracowanej analizy ekonomicznej.

Komparatorem dla terapii produktem Enerzair® Breezhaler® w analizie klinicznej są terapie złożone z FP/SAL + TIO oraz FP/SAL w dawkach ekwiwalentnych dla ocenianej interwencji. Jednocześnie w warunkach polskich w rozważanym wskazaniu refundowane są także inne niż FP/SAL leki złożone ICS/LABA, a wytyczne praktyki klinicznej traktują je równorzędnie i nie wskazują leku preferowanego. W związku z tym w analizie podstawowej opracowanej analizy ekonomicznej terapię produktem Enerzair® Breezhaler® porównano z terapią wysokimi dawkami ICS/LABA (ekwiwalentnymi dla ocenianej interwencji) oraz terapią wysokimi dawkami ICS/LABA w połączeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA, *long-acting muscarinic antagonists*), ICS/LABA + LAMA (w dwóch inhalatorach), które uznano za aktualny standard postępowania w leczeniu pacjentów z populacji

docelowej. W analizie przyjęto, że wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej dla porównania MF/IND/GLY z terapią dwuskładnikową zawierającą wysokie dawki FP/SAL i wysokie dawki FP/SAL+TIO są jednakowe jak dla porównania MF/IND/GLY z terapią dwuskładnikową zawierającą wysokie dawki ICS/LABA i wysokie dawki ICS/LABA+LAMA, uwzględnionego w niniejszej analizie. Porównanie produktu Enerzair Breezhaler vs wysokie dawki FP/SAL i wysokie dawki FP/SAL+TIO uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W świetle wyników analizy klinicznej ocenę ekonomiczną dla porównania produktu Enerzair® Breezhaler® z wysokimi dawkami ICS/LABA przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności. Dla porównania z ICS/LABA + LAMA analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w wynikach dotyczących efektów zdrowotnych ocenianych interwencji.

Podkreślić należy, że obecnie finansowane ze środków publicznych preparaty z grupy ICS/LABA stosowane są więcej niż raz na dobę. Zarówno organizacje, jak i towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką chorób płuc zgodnie podkreślają, iż uproszczenie schematów dawkowania, w tym liczby podań na dobę, poprawia nie tylko komfort pacjenta, ale również przyczynia się do poprawy *adherence* (stosowanie zalecanej terapii) oraz *compliance* (stosowanie terapii zgodnie z zalecanym schematem dawkowania), wpływając na osiągnięcie lepszych efektów terapeutycznych. W konsekwencji, efekty uzyskiwane w rzeczywistej praktyce klinicznej w trakcie terapii preparatem Enerzair® Breezhaler® mogą być jeszcze bardziej korzystne w porównaniu z terapiami alternatywnymi. Ponadto oceniana interwencja aplikowana jest za pomocą inhalatora proszkowego (DPI), urządzenia łatwego w użyciu i preferowanego wśród pacjentów stosujących terapię wziewną, którego korzyści ze stosowania obejmują również istotne zmniejszenie śladu węglowego w porównaniu z inhalatorami MDI, co przyczynia się do zmniejszenia efektu cieplarnianego.

Refundacja nowego preparatu Enerzair® Breezhaler® o uproszczonym schemacie dawkowania, tj. podawanym raz na dobę, pozwoli pacjentom z populacji docelowej na osiągnięcie dobrej kontroli objawów astmy przy maksymalnym komforcie leczenia.

11. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Enerzair® Breezhaler® w terapii astmy oskrzelowej. HTA Consulting 2020.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Enerzair® Breezhaler® w terapii astmy oskrzelowej.
3. Bond K, Coyle D, O’Gorman K. (2009) Long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid combination therapy for adult persistent asthma: systematic review of clinical outcomes and economic evaluation. CADTH Dostęp: http://www.cadth.ca/media/pdf/480_LABA_&_ICCT_for_Adult_Persistent_Asthma_tr_e.pdf.
4. GINA. (2020) Wytyczne GINA. Globalna Strategia Zarządzania i Zapobiegania Astmie z 2020 r. Dostęp: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf.
5. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeyer L, Khurana S, Knight S, McDonald VM, Morgan RL, Ortega VE, Rigau D, Subbarao P, i in. (2019) Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *European Respiratory Journal* <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2019/09/19/13993003.00588-2019.full.pdf>.
6. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Trimbrow (beklometazon/ formoterol/ glikopironium) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. AOTMiT 2018 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/139/AWA/OT.4330.12.2018_Trimbow_20.09.2018.pdf (20.11.2020).
7. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym β2-agonistą. AOTMiT 2018 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/141/AWA/OT.4330.11.2018_Trelegy_Ellipta_POCh_P_2018.10.18.pdf (20.11.2020).
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (11.8.2020).
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=013528> (5.1.2011).
10. Gupta S., Muthukumar M. Launch Cost Effectiveness Model for Enerzair and Atecura in Asthma.
11. TA565 Benralizumab for treating severe asthma guidance. NICE 2019 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA565/history>.
12. TA431 Final appraisal determination – Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. NICE 2017.
13. Analiza ekonomiczna. Produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (tiotropium) stosowany jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/006/AW/6_AW_OT_4350_4_Spiriva_Respimat_AE_2015.03.12.pdf (8.9.2020).
14. Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (18.8.2020).
15. Clinical trial protocol – IRIDIUM. Novartis 2017.
16. Clinical trial protocol – ARGON. Novartis 2017.
17. Lloyd A, Price D, Brown R. (2007) The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal* 16(1):22–27.
18. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r> (25.2.2021).
20. Zarządzenie Nr 055/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz.7136.html> (8.9.2020).
21. Statystyka JGP - NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (8.9.2020).

52. Martínez-Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, Sánchez-Toril F, Lluch-Tortajada I. (2019) Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice. *Farm Hosp* 43(3):101–109.
53. Canonica GW, Colombo GL, Rogliani P, Santus P, Pitotti C, Di Matteo S, Martinotti C, Bruno GM. (2020) Omalizumab for Severe Allergic Asthma Treatment in Italy: A Cost-Effectiveness Analysis from PROXIMA Study. *Risk Manag Healthc Policy* 13:43–53.
54. Lucas C, Aly S, Touboul C, Sellami R, Guillaume X, Garcia G. (2020) Patient-Reported Outcome in Two Chronic Diseases: A Comparison of Quality of Life and Response Profiles in Severe Migraine and Severe Asthma. *Patient Relat Outcome Meas* 11:27–37.
55. Overview | Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta278> (25.2.2021).

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Indeks skrótów dla leków i schematów leczenia.....	5
Tabela 2.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie	16
Tabela 3.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie	17
Tabela 4.	Charakterystyki początkowe populacji docelowej w obliczeniach analizy	20
Tabela 5.	Roczna liczba ciężkich zaostrzeń uwzględniona w analizie podstawowej.....	20
Tabela 6.	Roczna liczba ciężkich zaostrzeń uwzględniona w analizie wrażliwości	21
Tabela 7.	Podział pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami ze względu na rodzaj zastosowanego leczenia	22
Tabela 8.	Użyteczność stanu „brak zaostrzeń choroby” w zależności od rodzaju stosowanego leczenia [25].....	23
Tabela 9.	Spadki użyteczności związane z ciężkim zaostrzeniem astmy w zależności od zastosowanego postępowania	25
Tabela 10.	Dawkowanie terapii uwzględnionych w analizie	25
Tabela 11.	Koszt preparatu Enerzair® Breezhaler®.....	26
Tabela 12.	Roczne koszty terapii produktem Enerzair® Breezhaler®.....	26
Tabela 13.	Roczne koszty terapii wysokimi dawkami ICS/LABA oraz ICS/LABA + LAMA.....	28
Tabela 14.	Koszt hospitalizacji z powodu wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy	29
Tabela 15.	Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń astmy niewymagających hospitalizacji – wizyty lekarskie	29
Tabela 16.	Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń astmy niewymagających hospitalizacji – koszt OCS ...	30
Tabela 17.	Koszt leczenia ciężkich zaostrzeń astmy niewymagających hospitalizacji – podsumowanie	30
Tabela 18.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	33
Tabela 19.	Wyniki oceny klinicznej – porównanie preparatu Enerzair® Breezhaler® względem ICS/LABA.....	34
Tabela 20.	Wyniki analizy podstawowej – Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA – perspektywa NFZ....	34
Tabela 21.	Wyniki analizy podstawowej – Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA – perspektywa NFZ + pacjent	35
Tabela 22.	Wyniki analizy podstawowej – Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA + LAMA– perspektywa NFZ.....	39
Tabela 23.	Wyniki analizy podstawowej – Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA + LAMA– perspektywa NFZ + pacjent	40
Tabela 24.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	41
Tabela 25.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA w wysokich dawkach z perspektywy NFZ	43
Tabela 26.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA w wysokich dawkach z perspektywy NFZ + pacjent.....	44
Tabela 27.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA + LAMA w wysokich dawkach z perspektywy NFZ.....	45
Tabela 28.	Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Enerzair Breezhaler vs ICS/LABA + LAMA w wysokich dawkach z perspektywy NFZ + pacjent	46
Tabela 29.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	58
Tabela 30.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	61
Tabela 31.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	61
Tabela 32.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	62
Tabela 33.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD HAS, SMC).....	63

Tabela 34.	Zestawienie publikacji uwzględnionych w przeglądzie systematycznym z analizy Nucala 2016 [41] oraz raportowanych w nich użyteczności stanów zdrowia.....	65
Tabela 35.	Kryteria włączenie i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	67
Tabela 36.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia w bazie PubMed z przeglądu Einarson 2015.....	67
Tabela 37.	Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach.	70
Tabela 38.	Ceny leków z grupy ICS/LABA i LAMA	73

Spis wykresów

Wykres 1.	Użyteczności dla populacji ogólnej w zależności od wieku.....	24
Wykres 2.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA – perspektywa NFZ.....	36
Wykres 3.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA – perspektywa NFZ.....	37
Wykres 4.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA – perspektywa NFZ + pacjent	38
Wykres 5.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania Enerzair® Breezhaler® vs ICS/LABA – perspektywa NFZ + pacjent	39

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu	14
Rysunek 2.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	64
Rysunek 3.	Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	68

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 29.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 2.		
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.	Rozdz. 3	
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:		
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.1.1, rozdz. 5.1.2, rozdz. 5.2	
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.1.4, rozdz. 6.2, rozdz. 6.3	
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1	
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:		
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5.1.2	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy	
4. 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;	Rozdz. 5.1.2, 5.1.3, 5.2.1, 5.2.2	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 2 – Tabela 17	
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1	
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dołączono	
§ 5.3		
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 (...)	Rozdz. 5.2	
§ 5.4		
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.	Rozdz. 5.2	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>1. 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</p> <p style="text-align: right;">Nie dotyczy</p>
	<p>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <p style="text-align: right;">Nie dotyczy</p>
	<p>3. 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.</p> <p style="text-align: right;">Nie dotyczy</p>
§ 5.7	
<p>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.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.9</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. A.2</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p style="text-align: right;">Tabela 24</p>
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p style="text-align: right;">Tabela 24</p>
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 6</p>
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.5</p>
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.5</p>
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.6</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p style="text-align: right;">Aneks A</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

Aneks A. Strategie wyszukiwania

A.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed [31],
- Cochrane [32],
- AOTMiT [33],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [34],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [35],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [36],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [37],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [38],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [39],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [40].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 30). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 30
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – Enerzair® (ICS/LABA/LAMA); • Jednostka chorobowa – ciężka astma; • Raportowane wie kości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż ICS/LABA/LAMA; • Jednostka chorobowa inna niż astma w stopniu ciężkim; • Analiza kosztów (brak danych dotyczących efektów zdrowotnych).

Tabela 31.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	asthma OR asthmatic OR asthma [MeSH]	193 920
#2	QVM149	0
#3	Enerzair OR Zimbus	0
#4	LABA AND LAMA AND ICS	254
#5	long-acting AND (beta2-adrenergic OR beta-adrenergic OR "beta2-adrenergic" OR "beta-adrenergic" OR "beta2 adrenoceptor" OR "beta-adrenoceptor" OR "beta adrenoceptor" OR "beta2 adrenoceptor") AND agonist*	511

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#6	long-acting AND muscarinic AND antagonist*	1 306
#7	inhaled AND corticosteroid	16 726
#8	IND AND GLY AND MF	2
#9	Indacaterol OR Indacaterol [Supplementary Concept] OR "QAB-149" OR QAB149 OR "QAB 149"	482
#10	mometasone OR mometasone furoate [MeSH] OR "Sch 32088" OR Sch32088 OR "Sch-32088"	1 122
#11	glycopyrrolate or glycopyrronium OR Glycopyrrolate [MeSH] OR NVA237 OR "NVA-237" OR "NVA 237"	1 607
#12	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"	1 575 105
#13	"triple therapy"	5 948
#14	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR (#5 AND #6 AND #7) OR #8 OR (#9 AND #10 AND #11) OR #13) AND #12	15
Data przeszukania: 4 sierpnia 2020 r.		

Tabela 32.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	asthma OR asthmatic	35 393
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	11 624
#3	#1 OR #2	35 398
#4	QVM149	15
#5	Enerzair OR Zimbus	0
#6	LABA AND LAMA AND ICS	294
#7	long-acting AND ("beta2-adrenergic" OR "beta-adrenergic" OR "beta adrenoceptor" OR "beta2 adrenoceptor") AND agonist*	226
#8	long-acting AND muscarinic AND antagonist*	718
#9	inhaled AND corticosteroid	3 356
#10	IND AND GLY AND MF	5
#11	Indacaterol OR "QAB-149" OR QAB149 OR "QAB 149"	806
#12	MeSH descriptor: [Mometasone Furoate] explode all trees	400
#13	mometasone OR "Sch 32088" OR Sch32088 OR "Sch-32088"	1 312
#14	MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees	473
#15	glycopyrrolate OR glycopyrronium OR NVA237 OR "NVA-237" OR "NVA 237"	1 727
#16	"triple therapy"	3 226
#17	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"	59 538

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#18	#7 AND #8 AND #9	13
#19	#11 AND (#12 OR #13) AND (#14 OR #15)	25
#20	#4 OR #5 OR #6 OR #18 OR #10 OR #19 OR #16	3459
#21	#3 AND #20 AND #17	24
Data przeszukania: 20 sierpnia 2020 r.		

Tabela 33.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD HAS, SMC)

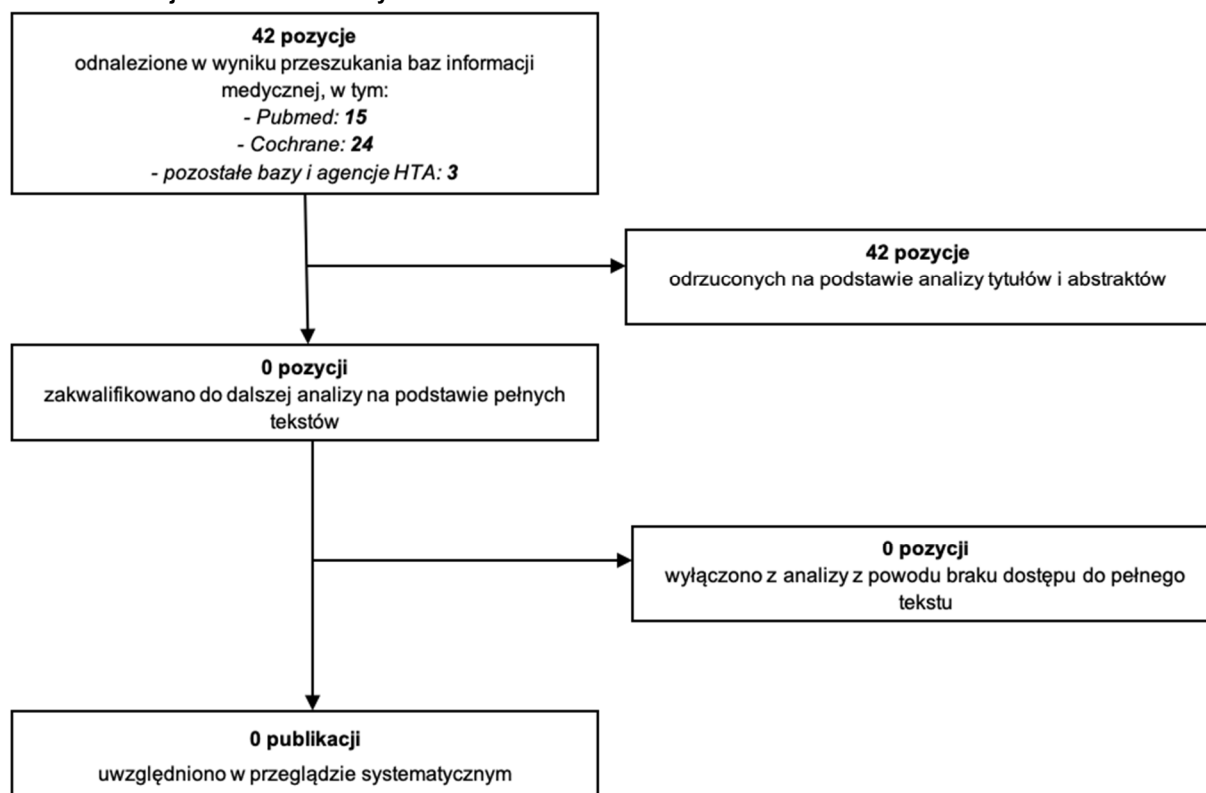
Baza danych	Słowo klucz	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Enerzair/Zimbus	-	0	0
NICE	Enerzair	-	3	0
ISPOR	Enerzair/Zimbus	<i>Topic: Economic Evaluation</i>	0	0
		<i>Topic: Health Technology Assessment</i>	0	0
CADTH	Enerzair/Zimbus	-	0	0
CRD	Enerzair/Zimbus	-	0	0
HAS (EN)	Enerzair/Zimbus	-	0	0
PBAC	Enerzair/Zimbus	<i>Public Summary Documents by Product</i>	0	0
SMC	Enerzair	-	0	0
Łącznie			3	0
Data przeszukania: 19 sierpnia 2020 r.				

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 42 pozycje: 15 oraz 24 pozycje zostały odnalezione odpowiednio w bazach PubMed i Cochrane, zaś 3 pozycje w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA.

W żadnej z odnalezionych pozycji nie raportowano wyników analizy ekonomicznej oceniającej produkt Enerzair® Breezhaler® w leczeniu podtrzymującym astmy – w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie zidentyfikowano opublikowanych analiz ekonomicznych poświęconych ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy.

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.2. Użyteczności

W toku prac nad analizą zidentyfikowano analizę ekonomiczną oceniającą opłacalność mepolizumabu (produkt leczniczy Nucala®) w terapii ciężkiej, odpornej na leczenie astmy eozynofilowej [41]. W ramach wspomnianej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej pod kątem użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ciężką (niekontrolowaną/oporną) astmą. Autorzy wykorzystali strategię przedstawioną w publikacji Einarson 2015, w której dokonano systematycznego przeglądu badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z astmą lub POChP z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby. Publikacje zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym wykonanym w ramach analizy Nucala 2016 [41] wraz z raportowanymi w nich użytecznościami przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.
Zestawienie publikacji uwzględnionych w przeglądzie systematycznym z analizy Nucalea 2016 [41] oraz raportowanych w nich użyteczności stanów zdrowia

Badanie	Populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Kwestionariusz, metoda pomiaru	Użyteczność (±SD)
Publikacje włączone do przeglądu Einarson 2015 [42]				
Bime 2012	Dorośli chorzy z astmą (n = 1236) w tym z astmą ciężką (n = 137)	Astma ciężka	ASUI	0,71 (0,20)
Dal Negro 2011	Chorzy z astmą oporni na leczenie standardowe kwalifikujący się do terapii omalizumabem (n = 23)	Leczenie standardowe	EQ-5D	0,53
		Leczenie standardowe + omalizumab	EQ-5D	0,7
Bousquet 2011	Chorzy z alergiczną astmą ciężką	Leczenie standardowe	EQ-5D	0,719
		Leczenie standardowe + omalizumab z odpowiedzią na leczenie (po 32 tyg.)	EQ-5D	0,767
Flood 2006	Chorzy z astmą (n = 100) w tym chorzy z astmą ciężką (n = 10)	Astma ciężka	ASUI	0,72
Humbert 2005	Chorzy z ciężką przewlekłą astmą alergiczną	Leczenie standardowe (wyjściowo)	Mapowanie z AQLQ	0,594
			AQLQ	0,72
		Leczenie standardowe (po 28 tyg.)	Mapowanie z AQLQ	0,669
			AQLQ	0,78
		Leczenie standardowe + omalizumab (po 28 tyg.)	Mapowanie z AQLQ	0,779
			AQLQ	0,86
Lloyd 2007	Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej astmy (n = 112) z BTS w stopniu 4 i 5	Brak zaostrzeń	EQ-5D	0,89 (0,20)
			ASUI	0,75 (0,20)
		Zaostrzenie wymagające hospitalizacji	EQ-5D	0,33 (0,39)
			ASUI	0,31 (0,22)
		Zaostrzenie wymagające podania OCS	EQ-5D	0,57 (0,36)
			ASUI	0,48 (0,27)

Badanie	Populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Kwestionariusz, metoda pomiaru	Użyteczność (±SD)
Mc Callister 2013	Chorzy z astmą niekontrolowaną (n = 1325)	Kobiety z astmą niekontrolowaną	ASUI	0,73 (0,16)
		Mężczyźni z astmą niekontrolowaną	ASUI	0,77 (0,14)
Mc Taggart-Cowan 2008	Chorzy z astmą (n = 157), w tym z astmą ciężką i bardzo ciężką (n = 25) lub z niekontrolowaną (n = 22) w wieku 19-49 lat	Astma ciężka	EQ-5D	0,76 (0,27)
			HUI3	0,75 (0,27)
			SF-6D	0,75 (0,12)
			AQL-5D	0,74 (0,15)
		Astma niekontrolowana	EQ-5D	0,80 (0,21)
			HUI3	0,84 (0,16)
			SF-6D	0,77 (0,10)
			AQL-5D	0,78 (0,12)
Moy 2004	Chorzy z astmą (n = 100) w tym chorzy z astmą ciężką (n = 26) zdefiniowaną jako FEV1 < 60%	Astma ciężka	SG	0,86 (0,17)
			TTO	0,66 (0,22)
			HUI3	0,49 (0,34)
			ASUI	0,49 (0,23)
Brusselle 2009	Chorzy z ciężką astmą alergiczną (n = 65)	Leczenie standardowe	EQ-5D	0,611
		Leczenie standardowe + omalizumab (po 52 tyg.)	EQ-5D	0,763
Szende 2004	Chorzy z astmą (n = 228), której ciężkość określono na podstawie kryteriów kontroli choroby wg GINA – ciężką astmę (n = 20) stwierdzano przy braku kontroli choroby (PEF ≤ 60%, zmienność PEF > 30%, częste objawy ograniczające aktywność, częste obawy nocne, częste zaostrzenia)	Astma ciężka (astma niekontrolowana)	EQ-5D	0,52
			SF-6D	0,63
Publikacje włączone w wyniku uzupełniającego systematycznego przeglądu pierwotnych badań użyteczności				
Ock 2016	Populacja ogólna (n = 360)	Astma ciężka (niekontrolowana)	EQ-5D	0,717 (0,228)

Wspomniany przegląd jest wiarygodny, spełnia wymogi stawiane przeglądom wykonywanym na potrzeby wniosków refundacyjnych i nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania). Przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono 4 kwietnia 2016 – od ostatniego wyszukiwania upłynęło ponad 4 lata, w związku z czym zdecydowano się przeprowadzić aktualizację odnalezionego przeglądu.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań oceniających jakość życia oraz strategię wyszukiwania wykorzystaną w celu aktualizacji wspomnianego przeglądu zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 35.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

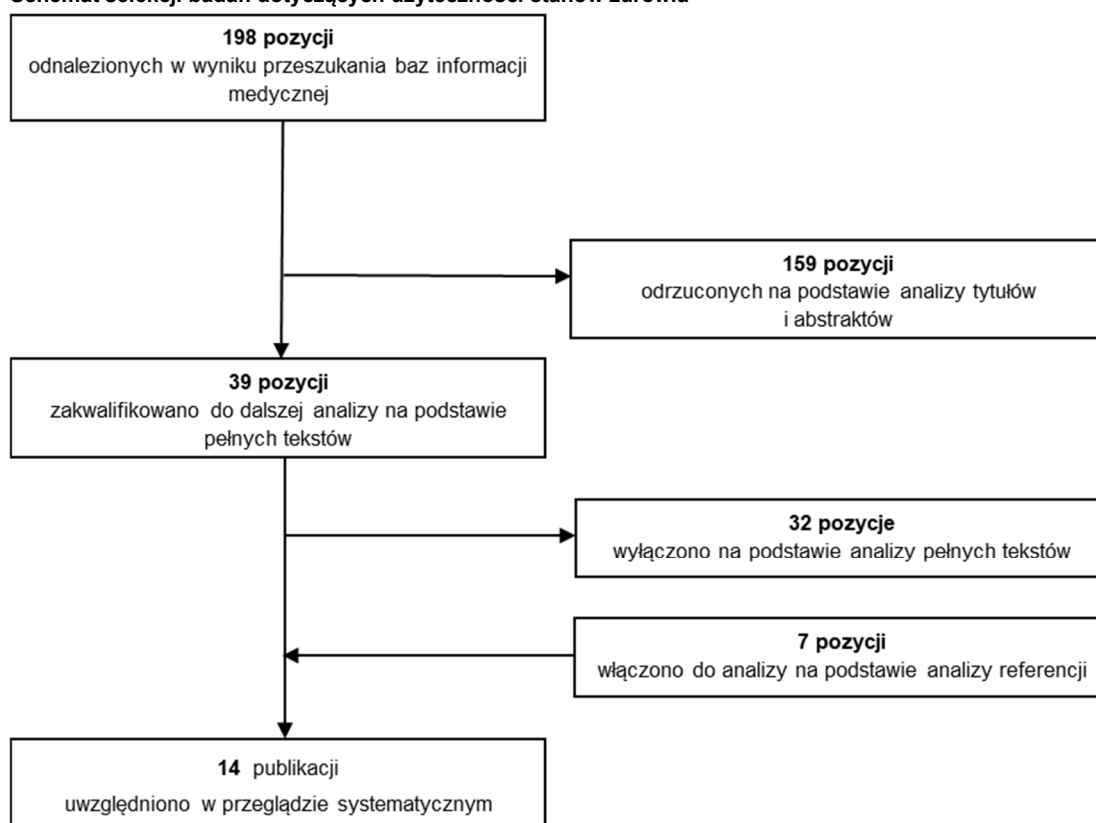
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z ciężkim stopniem astmy oskrzelowej; • Użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D lub innych kwestionariuszy generycznych; • Użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza ASUI lub innych kwestionariuszy specyficznych, np. AQLQ, SGRQ (o ile przeprowadzono mapowanie wyników na EQ-5D). 	<ul style="list-style-type: none"> • Niezgodność jednostki chorobowej; • Brak poszukiwanych danych.

Tabela 36.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia w bazie PubMed z przeglądu Einarson 2015

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"health status"[TIAB] OR "eq5d"[TIAB] OR "eq 5d"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euroqol"[tiab] OR "sf6d"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR hui[tiab] OR utilit*[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "SG"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "tto"[tiab] OR "asthma symptom utility index"[tiab] OR "asui"[tiab] OR "asthma quality of life utility index"[tiab] OR "aql5d"[tiab]	285 840
#2	asthma[tiab] OR asthmatic[tiab]	157 267
#3	("2016/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	5 628 619
#4	#1 AND #2 AND #3	678
#5	severe[tiab] OR severity[tiab]	1 274 403
#6	#4 AND #5	198
Data przeszukania: 7 sierpnia 2020 r.		

Proces selekcji badań na poszczególnych etapach niniejszego przeglądu zamieszczono na schemacie poniżej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 198 publikacji. Po wstępnej analizie tytułów i abstraktów odrzucono 159 z nich. Do analizy pełnych tekstów włączono 39 publikacji. Po przeczytaniu pełnych tekstów i przeanalizowaniu referencji odrzucono 32 pozycje, włączając na podstawie analizy referencji 7 publikacji. Ostatecznie w analizie uwzględniono dane z 14 publikacji.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



W przeprowadzonej w ramach niniejszej analizy aktualizacji ww. przeglądu systematycznego uwzględniono finalnie 14 publikacji: Price 2004 [43], Del Negro 2012 [44], Wilson 2014 [45], Levy 2015 [46], Whittington 2016 [47], Suzuki 2017 [48], Yong 2016 [24], Kontodimopoulos 2018 [49], Retzler 2018 [50], Colombo 2019 [51], Martinez-Moragón 2019 [52], Canonica 2020 [53], Lucas 2020 [54] oraz NICE TA278 [55]. Charakterystykę publikacji uwzględnionych w aktualizacji przeglądu systematycznego oraz raportowane w nich wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ciężką astmą oskrzelową przedstawiono w tabeli poniżej (W przeprowadzonej w ramach niniejszej analizy aktualizacji ww. przeglądu systematycznego uwzględniono finalnie 14 publikacji: Price 2004 [43], Del Negro 2012 [44], Wilson 2014 [45], Levy 2015 [46], Whittington 2016 [47], Suzuki 2017 [48], Yong 2016 [24], Kontodimopoulos 2018 [49], Retzler 2018 [50], Colombo 2019 [51], Martinez-Moragón 2019 [52], Canonica 2020 [53], Lucas 2020 [54] oraz NICE TA278 [55]. Charakterystykę publikacji uwzględnionych w aktualizacji przeglądu systematycznego oraz raportowane w nich wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ciężką astmą oskrzelową przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37). Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ciężką astmą mierzone przy pomocy kwestionariusza EQ-5D mieszczą się w przedziale od 0,67 do 0,93. W badaniach posługiwano się również innymi pośrednimi metodami pomiaru, tj. SF-6D, a także kwestionariuszami specyficznymi: AQL-5D, SGRQ, AQLQ, ASUI. W dwóch badaniach do oceny jakości życia użyto metody loterii (SG, *standard gamble*).

Interwencje stosowane w leczeniu astmy mogą w różnym stopniu łagodzić objawy astmy, a więc wpływać na jej uciążliwość dla pacjenta, co z kolei może przekładać się na różnice w jakości życia

pacjentów między poszczególnymi terapiami. W żadnej z odnalezionych publikacji nie raportowano jednak użyteczności związanych ze stosowaniem analizowanej interwencji lub komparatorów.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono natomiast publikacje Lloyd 2007 [17] oraz Yong 2016 [24], w których raportowano spadki użyteczności związane z zaostrzeniami choroby.

Ze względu na fakt, że badaniem Yong 2016 [24] objęto niewielką, liczącą 20 osób, populację mieszkańców Malezji (różnice kulturowe między populacją malezyjską a polską mogą ujawniać się w użyteczności stanów zdrowia), zaś jakość życia oceniono przy użyciu metody SG, w tym zakresie uwzględniono jedynie dane z badania Lloyd 2007 [17].

Tabela 37.
Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach.

Badanie	Państwo	Badanie	Populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Kwestionariusz, metoda pomiaru	Użyteczność (±SD)
Martínez-Moragón 2019 [52]	Hiszpania	-	Chorzy z ciężką astmą (n=186), której ciężkość określono na podstawie kryteriów kontroli choroby wg GEMA (5-6 stopień) i GINA (5 stopień)	Leczenie standardowe	EQ-5D-3L	0,61
				Leczenie standardowe + omalizumab (po 12 msc)		0,81
Colombo 2019 [51]	Włochy	PROXIMA	Chorzy z ciężką astmą alergiczną (wyjściowo: n=97, w tym 60 kobiet, po 12 msc: n=97, w tym 61 kobiet)	Leczenie standardowe (wyjściowo)	EQ-5D-3L	K: 0,79 (0,14) M: 0,83 (0,11)
				Leczenie standardowe + omalizumab (po 6 msc)		K: 0,87 (0,11) M: 0,92 (0,09)
				Leczenie standardowe + omalizumab (po 12 msc)		K: 0,86 (0,12) M: 0,93 (0,07)
Kontodimopoulos 2018 [49]	Grecja	-	Chorzy z astmą (n=104), w tym chorzy z astmą ciężką (n=52) określoną na podst. leczenia stopnia 4–5. wg wytycznych GINA 2016	Astma ciężka	EQ-5D-3L	0,675
					SF-6D	0,698
					AQL-5D	0,833
Retzler 2018 [50]	UK, Francja, Niemcy, Słowacja	-	Populacja ogólna (n=710)	Astma niekontrolowana	SG	0,829 (0,006)*
Lucas 2020 [54]]	Francja	-	Chorzy z ciężką astmą (n=96), określoną na podst. leczenia stopnia 3-5. wg wytycznych GINA 2017	Astma ciężka	EQ-5D-5L	0,68 (0,26)
Canonica 2020 [53]	Włochy	PROXIMA	Chorzy z ciężką astmą, określoną na podst. leczenia stopnia 4. wg wytycznych GINA	Leczenie standardowe	EQ-5D	0,63
				Leczenie standardowe + omalizumab (po 12 msc)		0,762
Yong 2016 [24]	Malezja	-	Chorzy z astmą (n=20)	Ciężkie zaostrzenie wymagające wizyty na SOR	SG	0,53 (0,35)
				Ciężkie zaostrzenie wymagające hospitalizacji		0,38 (0,32)

Badanie	Państwo	Badanie	Populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Kwestionariusz, metoda pomiaru	Użyteczność (±SD)
Dal Negro 2012 [44]	Włochy	-	Chorzy z ciężką, oporną na leczenie standardowe astmą kwalifikujący się do terapii omalizumabem (n=16)	Leczenie standardowe	Mapowanie z SGRQ	0,56 (0,22)
				Leczenie standardowe + omalizumab		0,78 (0,19)
Wilson 2014 [45]	bd	PrimoTinA-asthma	Chorzy z słabo kontrolowaną astmą pomimo leczenia obejmującego co najmniej dużą dawkę ICS/LABA	Niekontrolowana astma	EQ-5D	0,728 (0,0109)*
Levy 2015 [46]	Hiszpania	-	Chorzy z ciężką, przewlekłą astmą (n=79)	Leczenie standardowe	Mapowanie z MiniAQLQ	0,5967
				Leczenie standardowe + omalizumab (po 10 mcs)		0,7566
Suzuki 2017 [48]	Brazylia	eXpeRience	Chorzy z niekontrolowaną, przewlekłą astmą	Leczenie standardowe	Mapowanie z AQLQ	0,608
				Leczenie standardowe + omalizumab (odpowiedź na leczenie)		0,821
		Leczenie standardowe + omalizumab (ogółem)	0,81			
		Leczenie standardowe	0,51			
NICE TA278 [55]	UK	INNOVATE	Chorzy z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną	Leczenie standardowe + omalizumab (odpowiedź na leczenie)	Mapowanie z AQLQ	0,729
				Leczenie standardowe + omalizumab (ogółem)		0,673
				Leczenie standardowe		0,669
Price 2004 [43]	UK	-	Chorzy z astmą (n=89)	Leczenie standardowe + omalizumab (odpowiedź na leczenie)	Mapowanie z AQLQ	0,779
				Hospitalizacja		0,138**
				OCS		0,106**
Price 2004 [43]	UK	-	Chorzy z astmą (n=89)	Asthma kontrolowana	ASUI	0,71 (0,20)
					EQ-5D	0,87 (0,21)

Badanie	Państwo	Badanie	Populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Kwestionariusz, metoda pomiaru	Użyteczność (±SD)
				Astma niekontrolowana***	ASUI	0,45 (0,20)
					EQ-5D	0,67 (0,26)
Whittington 2016 [47]	-	MENSA	Chorzy z ciężką, niekontrolowaną astmą	Leczenie standardowe	Mapowanie z SGRQ	0,77
				Mepolizumab		0,828

* Średnia (SE)

** Dekrement użyteczności

*** Astma niekontrolowana zdefiniowana jako wymagająca użycia OCS lub wymagająca co najmniej jednej hospitalizacji i wizyty na SOR lub nieplanowej wizyty u lekarza pierwszego kontaktu

Aneks B. Ceny leków uwzględnionych w analizie

Tabela 38.
Ceny leków z grupy ICS/LABA i LAMA

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Min dzienna l. dawek	Średnia dzienna l. dawek	Max dzienna l. dawek	Sprzedaż dziennych dawek preparatu w populacji docelowej
199.3 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach ^a											
Beclometasolum + Formoterolum	Fostex	200+6 µg/dawkę	poj.po 180 daw.	5909991245696	180,82	30,88	149,94	4	4	4	7 917 893
Budesonidum + Formoterolum	Bufomix Easyhaler	320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh.po 60 daw. z opakowaniem ochronnym	5909991137625	111,8	11,84	99,96	2	2	2	4 037 136
Budesonidum + Formoterolum	DuoResp Spiromax	320+9 µg	1 inhalator (60 dawek)	5909991136963	111,8	11,84	99,96	2	3	4	2 048 761
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler	320 mcg + 9 mcg / dawkę inhal.	1 poj. a 60 daw.	5909990873241/5909991079314	127,21	27,25	99,96	2	2	2	8 879 164
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	AirFluSal Forspiro	500+50 µg	1 inh.po 60 daw.	5909991274955	108,27	8,31	99,96	2	2	2	2 287 447
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris	500+50 (mcg + mcg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034894	103,16	3,2	99,96	2	2	2	7 157 276
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Combaterol	250+25 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. 120 dawek	5906720534687	111,67	11,71	99,96	4	4	4	4 234 573

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Min dzienna I. dawek	Średnia dzienna I. dawek	Max dzienna I. dawek	Sprzedaż dziennych dawek preparatu w populacji docelowej
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salflumix Easyhaler	500+50 µg/dawkę odmierzoną	1 inh.po 60 daw.	5909991383 657	108,1	8,14	99,96	2	2	2	24 002
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex	500+50 (mcg + mcg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034 931	110,53	10,57	99,96	2	2	2	9 485 516
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	SERETIDE 250	250 mcg + 25 mcg	1 szt. (120 daw.)	5909990907 113	146,82	46,86	99,96	4	4	4	200 084
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	SERETIDE DYSK 500	500 mcg + 50 mcg	1 szt. (60 daw.)	5909990832 620	142,02	42,06	99,96	2	2	2	1 297 815
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Symflusal	500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 blister 60 dawek + inhalator Elpenhaler	5909991079 055	108,1	8,14	99,96	2	2	2	65 004
201.2 Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe											
Tiotropii bromidum	Braltus	10 µg/dawkę dostarczaną	30 kaps.	5909991299 545	102,56	30,77 ^b	71,79 ^b	1	1	1	6 373 562
					102,56	3,2 ^c	99,36 ^c				
Tiotropii bromidum	Spiriva	18 µg / dawkę inhal. (10 µg / dawkę dost.)	30 kaps. (blist. + Handihaler)	5909990985 128	121,28	49,49 ^b	71,79 ^b	1	1	1	630 698
					121,28	21,92 ^c	99,36 ^c				
Tiotropii bromidum	Spiriva	18 µg / dawkę inhal. (10 µg / dawkę dost.)	30 kaps. (blist.)	5909990985 111	121,28	49,49 ^b	71,79 ^b	1	1	1	2 489 891
					121,28	21,92 ^c	99,36 ^c				
Tiotropii bromidum	Spiriva Respimat	2,5 mcg/dawkę odmierzoną	30 dawek	5909990735 839	121,28	49,49	71,79	2	2	2	559 016
Tiotropii bromidum	Srivasso	18 µg / dawkę inhal. (10 µg / dawkę dost.)	30 kaps.	5909991253 998	102,56	30,77 ^b	71,79 ^b	1	1	1	3 682 907
					102,56	3,2 ^c	99,36 ^c				

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Min dzienna l. dawek	Średnia dzienna l. dawek	Max dzienna l. dawek	Sprzedaż dziennych dawek preparatu w populacji docelowej
Tiotropii bromidum	Srivasso	18 µg / dawkę inhal. (10 µg / dawkę dost.)	30 kaps. z inhalatorem	5909991254001	102,56	30,77 ^b	71,79 ^b	1	1	1	1 936 941
					102,56	3,2 ^c	99,36 ^c				

a) nie uwzględniono preparatu Fluticomb ze względu na brak danych sprzedażowych (preparat refundowany od 03.2021)

b) refundacja w POChP ogółem

c) refundacja w ciężkiej POChP