



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu złożonego Trimbow® w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego

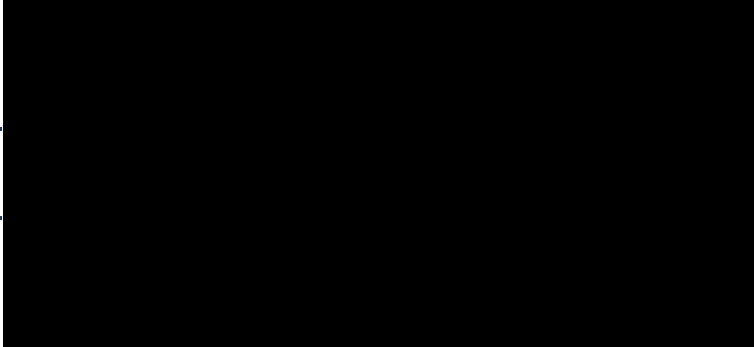
ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.0

Kraków, marzec 2021 r.

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
		
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Chiesi Poland Sp. z o.o. Aleje Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa, Polska	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	11
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	12
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	20
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	20
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	21
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	21
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	21
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	22
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	22
3.5. MODELOWANIE	24
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	26
3.7. DYSKONTOWANIE	29
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	29
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	30
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	32
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	32
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	34
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	43
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	44
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	44
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	44
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	44
7. Dyskusja	44
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	45
9. BIBLIOGRAFIA	47
10. SPIS TABEL	51
11. SPIS RYSUNKÓW	52
12. ANEKS.....	53
12.1. BADANIE ANKIETOWE.....	53
12.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	56
12.3. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	62
12.4. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	70
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	79

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
ACER	ang. <i>Average Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
ICS	ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i> ; Kortykosteroidy wziewne
LABA	ang. <i>Long-acting beta2-agonists</i> ; Długodziałający agoniści receptora beta2 (beta2-mimetyki długodziałające)
LAMA	ang. <i>Long acting muscarinic antagonists</i> ; Długodziałający antagoniści receptora muskarynowego
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LTRA	ang. <i>Leukotriene Receptor Antagonists</i> ; Antagoniści receptora leukotrienowego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
SA	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; analiza wrażliwości
SAMA	ang. <i>Short acting muscarinic antagonists</i> ; Krótkodziałający antagoniści receptora muskarynowego
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
XAN	ang. <i>Xanthines</i> ; Ksantyny (metyloksantyny)

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu złożonego Trimbrow® (beklometazon/formoterol/glikopironium) w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli chorzy na astmę z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (ang. *Long-acting beta2-agonists*, LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ang. *Inhaled Corticosteroids*, ICS) (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu złożonego Trimbrow® (beklometazon/formoterol/glikopironium), zawierającego składniki należące do grup leków: LABA (formoterol), ICS w średnich dawkach (beklometazon) i długodziałających antagonistów receptora muskarynowego (ang. *Long acting muscarinic antagonist*, LAMA) (I),
- wnioskowaną technologię porównano z opcjonalnymi technologiami (C):
 - stosowanie produktu złożonego LABA z ICS w średnich dawkach łącznie z lekiem LAMA (schemat LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA; leki LAMA nie refundowane w leczeniu astmy),
 - stosowanie produktu złożonego LABA z ICS w średnich dawkach łącznie z doustnym antagonistą receptora leukotrienowego (ang. *Leukotriene Receptor Antagonist*, LTRA), którego przedstawicielem dostępnym w Polsce jest montelukast (schemat LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA; wszystkie składniki refundowane w leczeniu astmy),
 - stosowanie składników wnioskowanej technologii w osobnych produktach (schemat LABA + ICS w średnich dawkach + LAMA; leki LAMA nie refundowane w leczeniu astmy),
 - stosowanie produktu złożonego LABA z LAMA łącznie z ICS w średnich dawkach (schemat LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach; leki LABA/LAMA nie refundowane w leczeniu astmy).

- w opracowaniu nie uwzględniono różnic w efektach klinicznych porównywanych technologii (przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (O)),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanej (jeżeli horyzont >1 roku) liczby lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego (jeżeli horyzont >1 roku) kosztu stosowania porównywanych schematów leczenia, bezwzględnego ilorazu kosztów-efektywności (ang. *Average*

Cost-Effectiveness Ratio, ACER) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 6 pkt 3 i § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej (199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi), w której oceniany produkt złożony Trimbow® refundowany jest w leczeniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) [37].

Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi z 30% odpłatnością do wysokości limitu finansowania. Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania porównywanych interwencji w horyzoncie roku. Jako koszty różniące uwzględniono tylko koszt porównywanych leków.

Jako komparatory rozważono wszystkie interwencje, które stosowane są w analizowanym wskazaniu wg ekspertów klinicznych (na podstawie odpowiedzi ekspertów na pytania 2 i 3 z ankiet [88]) oraz takie, które są zalecane w wytycznych klinicznych [40]. Przy identyfikacji komparatorów uwzględniono aspekty kliniczne i kosztowe (w tym zmianę wysokości dopłaty pacjentów po zmianie leczenia na refundowany produkt Trimbow®).

Uwzględniono jako komparatory schematy: LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA, LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA, LABA + LAMA + ICS w średnich dawkach, LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach, tj.:

- schematy zawierające grupy substancji czynnych jak we wnioskowanej technologii (LABA, LAMA i ICS w średnich dawkach w różnych produktach złożonych lub jednoskładnikowych) oraz w pełni refundowany w Polsce schemat LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA, [REDACTED] [40];
- schematy cechujące się kosztem DD z perspektywy NFZ w zakresie od najmniejszego do najwyższego wśród wszystkich schematów stosowanych w analizowanym wskazaniu wg ekspertów (tj. wśród pominiętych schematów nie ma schematu mającego niższy lub wyższy koszt z perspektywy NFZ względem uwzględnionych schematów);
- wszystkie schematy, których zastąpienie przez Trimbow® będzie korzystne finansowo dla pacjenta ([REDACTED] zastąpienie przez Trimbow® pozostałych schematów wiązałoby się ze wzrostem dopłaty pacjenta do leczenia przeciwastmatycznego);
- schematy, których składowe mają najsilnie wzrastające udziały w rynku przeciwastmatycznym w Polsce w ostatnich latach (LTRA, ICS i LABA/ICS wg wykresu 2.17 [48]), w tym składowe mające najwyższą sprzedaż w Polsce wśród leków przeciwastmatycznych (ICS ogółem i LABA/ICS wg NFZ [48]).

Dawkowanie leków określono na podstawie zdefiniowanych dobowych dawek (DD) wg WHO [33] oraz zawartości substancji czynnych w ocenianym produkcie złożonym. Takie podejście pozwoliło na uwzględnienie: dawkowania analizowanych schematów odpowiadającego wysokości dawki przyjmowanych substancji czynnych w ocenianym produkcie złożonym oraz zależności dobowych dawek leków wykorzystywanych przy ocenie limitu finansowania grup limitowych uwzględnionych leków.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów analizy. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu z 8 stycznia 2021 [3].

WYNIKI I WNIOSKI

Wnioskowaną technologią porównano z 4 schematami leczenia przeciwastmatycznego: 3 schematami zawierającymi grupy leków wchodzących w skład wnioskowanej technologii podawanych w osobnych produktach, w których jeden z leków (LAMA lub LABA/LAMA) nie jest refundowany w leczeniu astmy, oraz jednym, w pełni refundowanym schematem leczenia LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA (opcjonalna technologia refundowana).

W ramach analizy wykazano, że [REDAKTOWANE] stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze z perspektywy wspólnej od stosowania wszystkich komparatorów. Różnica w rocznym koszcie stosowania wnioskowanej technologii względem komparatorów z perspektywy wspólnej wyniosła (ujemne wartości oznaczają, że wnioskowana technologia jest tańsza):

[REDAKTOWANE]

Wykazano, że wnioskowana technologia jest tańsza od stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ale droższa z tej perspektywy od stosowania pozostałych schematów, uwzględniających jeden z leków nierefundowanych w leczeniu astmy (LAMA lub LABA/LAMA). Różnica w rocznym koszcie stosowania wnioskowanej technologii względem komparatorów z perspektywy płatnika publicznego wyniosła (ujemne wartości oznaczają, że wnioskowana technologia jest tańsza):

[REDAKTOWANE]

Na uwagę zasługują, że w ramach analizy wrażliwości zakładającej refundację leków LAMA i leków LABA/LAMA, stosowanie wnioskowanej technologii było tańsze z perspektywy płatnika publicznego od wszystkich komparatorów. Tym samym przyczyną wyższego kosztu wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego względem schematów zawierających grupy leków wchodzących w jej skład, ale podawanych w osobnych produktach (LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA, LABA + ICS w średnich dawkach + LAMA, LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach) jest wyłącznie brak refundacji leków LAMA i leków LABA/LAMA w leczeniu astmy.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED] zaobserwowano wyłącznie przy realizacji 6 z 51 scenariuszy analizy wrażliwości, tj. w przypadku uwzględnienia:

- odpłatności ryczałtowej za wnioskowaną technologię (vs LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA z perspektywy NFZ);
- minimalnego kosztu komparatorów (vs LABA/ICS + LAMA, LABA/ICS + LTRA, LABA + LAMA + ICS z perspektywy wspólnej);
- maksymalnego kosztu komparatorów (vs LABA/ICS + LAMA z perspektywy NFZ);
- refundacji leków LAMA i leków LABA/LAMA w leczeniu astmy (vs LABA/ICS + LAMA, LABA + ICS + LAMA, LABA/LAMA + ICS z perspektywy NFZ);
- wyłącznie grupy chorych w wieku 75 lat i starszych (vs LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA z perspektywy NFZ).

[REDACTED] zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano również tylko przy realizacji 6 z 51 scenariuszy analizy wrażliwości, tj. w przypadku uwzględnienia:

- odpłatności ryczałtowej za wnioskowaną technologię (vs LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA z perspektywy NFZ);
- minimalnego kosztu komparatorów (vs LABA/ICS + LAMA, LABA/ICS + LTRA, LABA + LAMA + ICS z perspektywy wspólnej; vs LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA z perspektywy NFZ);
- maksymalnego kosztu komparatorów (vs LABA/ICS + LAMA z perspektywy NFZ);
- refundacji leków LAMA i leków LABA/LAMA w leczeniu astmy (vs LABA/ICS + LAMA, LABA + ICS + LAMA, LABA/LAMA + ICS z perspektywy NFZ);
- wyłącznie grupy chorych w wieku 75 lat i starszych (vs LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA z perspektywy NFZ).

Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku zmiany: estymatora kosztu komparatorów, długości horyzontu czasowego, kategorii odpłatności pacjenta za wnioskowaną technologię (tylko z perspektywy NFZ) oraz w przypadku uwzględnienia skrajnych wariantów analizy dotyczących grupy wieku pacjentów (tylko 75+ lat) czy statusu refundacyjnego leków LAMA i leków LABA/LAMA w leczeniu astmy.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni większą różnorodność dostępnych schematów leczenia przeciwastmatycznego stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, co pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów z analizowanej populacji i może poprawić ich wyniki zdrowotne.

Co więcej, pozwoli zmniejszyć koszty dopłat do leków wśród świadczeniobiorców aktualnie stosujących leki LAMA lub leki LABA/LAMA w leczeniu astmy. W długoterminowej perspektywie, stosowanie produktu złożonego, cechującego się mniejszym obciążeniem świadczeniobiorców związanym z przestrzeganiem zalecanego schematu dawkowania może przełożyć się na wzrost wskaźników *compliance* i co z tym związane – docelowo na poprawę kontroli astmy.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu złożonego Trimbow® (beklometazon/formoterol/glikopironium) w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych.

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli chorzy na astmę z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 (ang. *Long-acting beta2-agonists*, LABA) i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego (ang. *Inhaled Corticosteroids*, ICS), u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu złożonego Trimbrow® (beklometazon/formoterol/glikopironium), zawierającego składniki należące do grup leków: LABA (formoterol), ICS w średnich dawkach (beklometazon) i długodziałających antagonistów receptora muskarynowego (ang. *Long acting muscarinic antagonist*, LAMA; glikopironium) (I),
- wnioskowaną technologię porównano z opcjonalnymi technologiami (C):
 - stosowanie produktu złożonego LABA z ICS w średnich dawkach łącznie z lekiem LAMA (schemat LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA; leki LAMA nierefundowane w leczeniu astmy),
 - stosowanie produktu złożonego LABA z ICS w średnich dawkach łącznie z doustnym antagonistą receptora leukotrienowego (ang. *Leukotriene Receptor Antagonist*, LTRA), którego przedstawicielem dostępnym w Polsce jest montelukast (schemat LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA; wszystkie składniki refundowane w leczeniu astmy),
 - stosowanie składników wnioskowanej technologii w osobnych produktach (schemat LABA + ICS w średnich dawkach + LAMA; leki LAMA nierefundowane w leczeniu astmy),
 - stosowanie produktu złożonego LABA z LAMA łącznie z ICS w średnich dawkach (schemat LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach; leki LABA/LAMA nierefundowane w leczeniu astmy).



[REDACTED]

- w opracowaniu nie uwzględniono różnic w efektach klinicznych porównywanych technologii (przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (O)),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanej (jeżeli horyzont >1 roku) liczby lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego (jeżeli horyzont >1 roku) kosztu stosowania porównywanych schematów leczenia, bezwzględnego ilorazu kosztów-efektywności (ang. *Average Cost-Effectiveness Ratio*, ACER) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 6 pkt 3 i § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Chiesi Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją leku Trimbow® w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z LABA i średnich dawek ICS, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku [40].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej (199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi), w której oceniany produkt złożony Trimbow® refundowany jest w leczeniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) [37].

Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi z 30% odpłatnością do wysokości limitu finansowania. Wnioskowana technologia wymaga stosowania przez okres dłuższy niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2021 roku (5% z 2 800 PLN, tj. 140 PLN vs 30-dniowy koszt dla pacjenta wynoszący 60,79 PLN; por. obliczenia w arkuszu „Obliczenia AE” modelu).

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

Mając na uwadze obecność leku Trimbow® stosowanego w leczeniu POChP w części D Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)”) w opracowaniu przyjęto wpisanie do części D Wykazu tego leku, stosowanego również w leczeniu astmy. Obecność leku Trimbow® w części D Wykazu oznacza jego bezpłatne wydawanie pacjentom w wieku 75 lat i starszych.

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [90].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu złożonego Trimbow® (beklometazon/formoterol/glikopironium) w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Jako komparatory rozważano wszystkie interwencje, które stosowane są w analizowanym wskazaniu według ekspertów klinicznych (na podstawie odpowiedzi ekspertów na pytania 2 i 3 z ankiet; por. rozdział 12.1. oraz ankiety dołączone do opracowania [88]) oraz takie które są zalecane w wytycznych klinicznych [40].

Przy identyfikacji komparatorów uwzględniono aspekty kliniczne i kosztowe (w tym zmianę wysokości dopłaty pacjentów po zmianie leczenia).

Zestawienie dostępnych informacji na temat schematów leczenia pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono poniżej.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



№	Opis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Opis 1												
	Opis 2	■		■		■	■	■	■	■	■	■	■
	Opis 3	■					■				■	■	■
2	Opis 4										■	■	

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje na temat badania ankietowego oraz jego wyników przedstawiono w rozdziale 12.1. niniejszego opracowania i arkusza „Ankiety” modelu dołączonego do opracowania. Uzyskane ankiety dołączono do opracowania [88].

Jako komparatory rozważano wszystkie interwencje, które stosowane są w analizowanym wskazaniu według ekspertów klinicznych (na podstawie odpowiedzi ekspertów na pytania 2 i 3 z ankiety) oraz takie które są zalecane w wytycznych klinicznych [40].

Przy identyfikacji komparatorów uwzględniono aspekty kliniczne i kosztowe (w tym zmianę wysokości dopłaty pacjentów po zmianie leczenia).

Jako komparatory uwzględniono schematy: LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA, LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA, LABA + LAMA + ICS w średnich dawkach, LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach, tj.:

- schematy zawierające grupy substancji czynnych jak we wnioskowanej technologii (LABA, LAMA i ICS w średnich dawkach w różnych produktach złożonych lub jednoskładnikowych) oraz w pełni refundowany w Polsce schemat LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] jest to także strategia terapeutyczna, której stosowanie jest zgodne z licznymi wytycznymi praktyki klinicznej [40];
- schematy cechujące się kosztem DD z perspektywy NFZ w zakresie od najmniejszego do najwyższego wśród wszystkich schematów stosowanych w analizowanym wskazaniu wg ekspertów (tj. wśród pominiętych schematów nie ma schematu mającego niższy lub wyższy koszt z perspektywy NFZ względem uwzględnionych schematów);
- wszystkie schematy, których zastąpienie przez Trimbrow® będzie korzystne finansowo dla pacjenta ([REDACTED]
[REDACTED] zastąpienie pominiętych schematów wiązałyby się ze wzrostem dopłaty pacjenta do leczenia przeciwastmatycznego);
- schematy, których składowe mają najsilniej wzrastające udziały w rynku przeciwastmatycznym w Polsce w ostatnich latach (LTRA, ICS i LABA/ICS wg wykresu 2.17 [48]), w tym składowe mające najwyższą sprzedaż w Polsce wśród leków przeciwastmatycznych (ICS ogółem i LABA/ICS wg [48]).

Pominięto schematy oparte na stosowaniu ICS w wysokich dawkach (LABA + ICS w wysokich dawkach, LABA/ICS w wysokich dawkach, LABA/ICS w wysokich dawkach + XAN), ponieważ:

- wnioskowana technologia zawiera ICS w średnich dawkach, więc przekwalifikowanie się takich pacjentów na wnioskowaną technologię wiązałyby się z wcześniejszą oceną skuteczności innego

schematu leczenia (np. składniki wnioskowanej technologii w osobnych produktach). Tym samym zastąpienie tych schematów przez Trimbow® wymagałoby istotnej modyfikacji schematu leczenia (zakończenie stosowania produktu zawierającego ICS w wysokich dawkach, rozpoczęcie leczenia lekami z innych grup);

- biorąc pod uwagę skład produktu leczniczego Trimbow® należy uznać, że najodpowiedniejszymi technologiami opcjonalnymi będą inne trójskładnikowe połączenia leków (tj. oparte na dodaniu leku o innym mechanizmie działania do terapii ICS [w średnich dawkach]+LABA), a nie połączenia dwuskładnikowe, uwzględniające ICS w wysokich dawkach i LABA;
- zastąpienie tych schematów przez Trimbow® wiązałoby się z istotnym wzrostem dopłaty pacjentów [redacted] co oznacza, że nie będą preferowane przez chorych oraz lekarzy mających na względzie ich sytuację ekonomiczną;

Pominięto schemat LABA/ICS w średnich dawkach + XAN, ponieważ:

- zastąpienie tego schematu przez Trimbow® wiązałoby się ze wzrostem dopłaty pacjentów do leczenia o [redacted] co może nie być akceptowalne przez większość pacjentów;
- schemat ten uwzględnia stosowanie leku doustnego (teofilina), który również może być dołączany do wnioskowanej technologii w celu uzyskania wyższych korzyści klinicznych (sama terapia LABA/ICS w średnich dawkach nie będzie „zastępowana” w przypadku braku kontroli astmy, tylko po jej zakończeniu stosowany może być Trimbow® zamiast innego schematu, który byłby być stosowany po zakończeniu terapii LABA/ICS w średnich dawkach przy braku dostępności do wnioskowanej technologii);
- w wytycznych GINA teofilina jest wymieniana jako schemat leczenia podtrzymującego, ale nie jest preferowana ze względu na wątpliwą skuteczność i bezpieczeństwo [40];
- zastosowanie ksantyn [teofiliny] w skojarzeniu z ICS w średnich dawkach i LABA nie jest preferowaną opcją według najnowszych wytycznych GINA, jak również w podręczniku Interna Szczeklika – teofilina uznawana jest za lek o stosunkowo niskiej skuteczności klinicznej przy

jednocześnie wysokim ryzyku wystąpienia potencjalnie poważnych zdarzeń niepożądanych, stąd nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania w praktyce klinicznej; najprawdopodobniej zatem, lek ten stosują aktualnie pacjenci, u których widoczne są pewne korzyści kliniczne w czasie długotrwałego stosowania; stąd mało prawdopodobne, aby nowi chorzy, z niewystarczającą kontrolą astmy pomimo stosowania ICS w średnich dawkach + LABA rozpoczynali w pierwszej kolejności terapię niezalecanym [niepreferowanym] lekiem;

- ksantyny (teofilina) są także stosowane coraz rzadziej, ze względu na trudności z osiągnięciem tzw. stężenia terapeutycznego (tj. stężenia leku, zapewniającego jego działanie); w efekcie, istnieje niewielka różnica pomiędzy terapeutyczną i toksyczną dawką leku, co dodatkowo obniża bezpieczeństwo stosowania teofiliny w praktyce klinicznej,
- teofilina wykazuje także interakcje z licznymi lekami, co także utrudniać może dobór odpowiedniej, kompleksowej terapii dla poszczególnych pacjentów,
- dodatkowo, stosowanie tej substancji u osób starszych nie jest zalecane, lub zaleca się podawanie jej jedynie ze szczególną ostrożnością ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia toksyczności związanej z teofiliną, zatem podanie tej substancji nie jest możliwe/ zalecane w części analizowanej populacji, bądź też może być ono przerywane po osiągnięciu przez pacjentów wieku podeszłego.

Pominięto schemat LABA/ICS w średnich dawkach + SAMA:

- schemat ten uwzględnia lek wziewny o krótkim działaniu wymagający częstszych inhalacji niż wnioskowana technologia, co może wskazywać, iż SAMA stosowany jest w tym przypadku jako lek doraźny (podobnie jak SABA); preparaty z grupy SAMA nie są wymieniane przez wytyczne GINA z 2020 roku jako opcje zalecane do stosowania w leczeniu podtrzymującym astmy; u dorosłych wziewne leki przeciwcholinergiczne, takie jak ipratropium, stanowią potencjalną alternatywę dla SABA w rutynowym łagodzeniu objawów astmy, a więc w leczeniu doraźnym, a nie podtrzymującym;

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] ponadto, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, nebulizacja w leczeniu domowym rekomendowana jest jedynie w sytuacjach wyjątkowych, wobec pacjentów z najcięższym przebiegiem choroby;

- zastąpienie tego schematu przez Trimbrow® wiązałoby się ze wzrostem dopłaty pacjentów do leczenia [REDACTED] co może nie być akceptowalne przez większość chorych.

Analiza kopreskrypcji leków złożonych LABA/ICS w średnich dawkach w 2020 roku wśród pacjentów kontynuujących leczenie (tj. z receptą na LABA/ICS w średnich dawkach w ciągu poprzedniego roku) i w wieku do 40 roku życia (tj. w grupie wieku, w której >95% chorych choruje na astmę; u pozostałych - POChP) [90] wykazała, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] ustalono, że leki te stosowane są u odpowiednio: [REDACTED] pacjentów leczonych LABA/ICS w średnich dawkach. Udział schematu z LTRA, SAMA, XAN i LAMA w grupie analizowanych schematów wyniósł więc odpowiednio: [REDACTED] Przedstawione dane potwierdzają zasadność przyjęcia schematu LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA jako komparatora dla wnioskowanej technologii. Wg danych PEX PharmaSequence [90] schemat ten jest najczęściej przepisywany w grupie schematów opartych na stosowaniu produktu złożonego LABA/ICS w średnich dawkach ([REDACTED])

Tym samym wnioskowaną technologię porównano z 4 schematami leczenia przeciwastmatycznego: 3 schematami zawierającymi grupy leków wchodzące w skład wnioskowanej technologii podawane w osobnych produktach, w których jeden z leków (LAMA lub LABA/LAMA) nie jest refundowany w leczeniu astmy, oraz jednym, w pełni refundowanym schematem leczenia LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA (opcjonalna technologia refundowana).

[REDACTED]

* wśród świadczeniobiorców w wieku poniżej 40 lat, stanowiących >95% chorych na astmę [90], tylko <0,1% recept w 2020 roku dotyczyła jedno- lub wieloskładnikowych leków zawierających LABA spoza Wykazu i <0,01% recept w 2020 roku dotyczyła leków zawierających LAMA spoza Wykazu

Poszczególne substancje czynne z ww. grup uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Dawkowanie leków określono na podstawie zdefiniowanych dobowych dawek (DD) według WHO [33] oraz zawartości substancji czynnych w ocenianym produkcie złożonym.

Takie podejście pozwoliło na uwzględnienie dawkowania analizowanych schematów odpowiadającego wysokości dawki przyjmowanych substancji czynnych w ocenianym produkcie złożonym, przy równoczesnym zachowaniu zależności dobowych dawek leków wykorzystywanych przy ocenie limitu finansowania grup limitowych uwzględnionych leków.

Szczegółowe informacje przedstawiono w arkuszu „Obliczenia AE” modelu dołączonego do opracowania.

Dawkowanie wnioskowanej technologii uwzględnia dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Każda inhalacja (dostarczona dawka) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku) [40]. Jedno opakowanie wnioskowanej technologii (180 dawek, 87+5+11 µg/dawkę) uwzględnia więc 45 DD.

Mając na uwadze, iż leczenie astmy (podobnie jak POChP) często wiąże się ze słabym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych w zakresie dawkowania (np. pominięcie dawki) w opracowaniu uwzględniono wskaźnik *compliance* określający odsetek przyjętych dawek przez standardowego pacjenta wśród dawek zalecanych.

Nie odnaleziono danych dotyczących przestrzegania zalecanego schematu dawkowania wśród pacjentów z analizowanej populacji Polski. W ramach analizy przyjęto wskaźnik *compliance* na poziomie obserwowanym w badaniu wśród dzieci z Chin [63] (67,8%), który był zgodny z informacjami dotyczącymi tego wskaźnika wśród chorych na POChP (51% do 71% w zależności od schematu leczenia) [84].

Mając na uwadze ograniczenia uwzględnionych źródeł informacji dotyczących innych populacji pacjentów oraz innych schematów leczenia, w analizie wrażliwości testowano wartość tego wskaźnika w szerokim przedziale od 51% [84] do 100% przyjętych dawek wśród zalecanych.

Wskaźnik ten przypisano wszystkim schematom terapeutycznym – w analizie nie uwzględniono wyższego wskaźnika *compliance* w przypadku stosowania wnioskowanej technologii ze względu na brak bezpośrednich dowodów naukowych potwierdzających ten aspekt oraz ze względu na krótki horyzont czasowy (prawdopodobnie różnice we wskaźniku *compliance* wynikające z przyjmowania jednego produktu złożonego w miejsce dwóch lub trzech osobnych leków manifestować się będą w dłuższych

okresach obserwacji). Różnice w tym wskaźniku również związane byłyby z różnicą w skuteczności porównywanych interwencji – w chwili obecnej nie są dostępne wiarygodne źródła informacji pozwalające ilościowo skorelować odsetek przyjętych dawek wśród dawek zalecanych z wynikami zdrowotnymi pacjentów z analizowanej populacji.

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów; por. rozdział 3.4.) w opracowaniu nie uwzględniono dokładnych charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji.

Mając na uwadze, iż większość leków z analizowanego rynku udostępniana jest bezpłatnie świadczeniobiorcom w wieku 75 lat i starszym, w ramach analizy uwzględniono odsetek takich pacjentów.

Odsetek świadczeniobiorców w wieku 75 lat i starszych określono na podstawie wyników analizy NFZ dotyczącej stosowania leków zawierających budesonidu wśród pacjentów z potwierdzoną diagnozą astmy na podstawie analizy świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych (rozdział 2.7.2 [48]).

Odsetek pacjentów z astmą w wieku 70 lat i starszych (brak danych dla grupy pacjentów w wieku 75+ lat) określono na poziomie 12,5% [48].

Wartość tego parametru została również potwierdzona w oparciu o informacje z portalu NFZ Statystyki [64] (12,9% świadczeniobiorców w wieku 75 lat i starszych stosowało leki LABA/ICS w średnich dawkach w IV kwartale 2018 roku; por. informacje w arkuszu „Obliczenia AE” modelu) oraz wyniki badania w Australii (14,6% pacjentów leczonych z powodu astmy było w wieku 75+ lat) [65].

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [90].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że nie ma możliwości wykazania przewagi klinicznej żadnej z uwzględnionych w opracowaniu schematów leczenia przeciwastmatycznego.

Na tej podstawie w ramach analizy przyjęto brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania porównywanych schematów leczenia.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu złożonego Trimbow® w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Proponowany sposób refundacji uwzględnia współpłacenie świadczeniobiorcy na poziomie 30% wysokości limitu finansowania z ewentualną dopłatą ponad limit [30].

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak wiarygodnych badań oceniających m.in. koszty pośrednie astmy w Polsce). Co więcej, przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii, różnice w kosztach pośrednich pomiędzy porównywanymi technologiami prawdopodobnie nie byłyby obserwowane.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Analizowane produkty lecznicze stosowane są zazwyczaj przewlekłe, do zgonu, zaprzestania leczenia z powodu braku skuteczności lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych [40].

Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie związane z dodatkowymi efektami klinicznymi (por. rozdział 2.4.).

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje okres generowania kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych.

Horyzont czasowy analizy podstawowej określono na poziomie 1 roku [1].

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy w zakresie od miesiąca do 5 lat.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono różnic w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że nie istnieje możliwość jednoznacznego potwierdzenia przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorami (por. rozdział 2.4.).

Na tej podstawie, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów poprzedzoną zestawieniem kosztów i konsekwencji (szczegółowe zestawienie konsekwencji zdrowotnych pod postacią punktów końcowych badań klinicznych przedstawiono w Analizie klinicznej [41]).

Mając na uwadze spełnienie „minimalnych wymagań” [3] w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie

Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi.

Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30], przy czym, mając na uwadze informacje przedstawione w rozdziale 2.2. (świadczące, że tylko jeden komparator uwzględni wszystkie leki refundowane w Polsce) obliczenia o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3] przeprowadzono wyłącznie względem w pełni refundowanej interwencji, tj. z pominięciem interwencji, w ramach której co najmniej 1 lek jest nierefundowany we wskazaniu astma.

Na uwagę zasługuje, że w analizowanym przypadku nie jest konieczne przedstawienie dokładnych oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3] ze względu na przyjętą technikę analityczną.

Zidentyfikowano 1 opcjonalną technologię refundowaną (por. rozdział 2.2.) skutkiem czego należy stwierdzić, że technologia ta, przy takich samych efektach klinicznych, będzie wiązać się z najniższym ilorazem kosztu stosowania i uzyskiwanych efektów klinicznych (ang. *Average Cost-Effectiveness Ratio*; ACER) i nie jest konieczne przedstawienie oszacowań o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 1 i 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w celu identyfikacji opcjonalnej technologii refundowanej o najniższym ACER.

W analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość dla wszystkich interwencji) cena progowa, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak cena progowa, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w rozważanym przypadku można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = CER_{opcjonalna\ technologia}$$

Czyli:

$$\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = \left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.4.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{wnioskowana\ technologia} = \text{Koszt całkowity}_{opcjonalna\ technologia}$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] względem najtańszego komparatora.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie punkty końcowe analizy (w ramach tekstu zasadniczego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „SA_CMA” oraz w aneksie do niniejszego raportu).

Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości z uwagi na przyjętą technikę analityczną (analiza ekonomiczna w formie porównania kosztów) [1].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: [REDACTED] dla wnioskowanej technologii. Warianty te różniły się wyłącznie kosztem wnioskowanej technologii.

[REDACTED]

3.5. MODELOWANIE

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii.

Przy ocenie wartości ACER uwzględniono dostępne dane dotyczące wysokości wagi użyteczności wśród pacjentów z astmą z Polski.

W ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych zidentyfikowano dwa źródła danych raportujące wagę użyteczności (kwestionariusz EQ-5D) wśród dorosłych pacjentów z astmą hospitalizowanych z powodu zaostrzenia choroby [85], [87].

Wynik badań przedstawiono w skali VAS; mediany VAS pacjentów z astmą wynosiły: 53,84% [85] oraz od 50% do 70% w zależności od grupy wieku [87].

Wykorzystując funkcję potęgową o średnim parametrze ze wszystkich źródeł zidentyfikowanych w przeglądzie [86] (1,8; średnia z: 1,61; 1,82; 1,55 i 2,13) określono, że wagi użyteczności pacjentów z astmą wynoszą: 0,75 [85] lub od 0,71 do 0,88 w zależności od grupy wieku [87].

W analizie wszystkim interwencjom przypisano wagę użyteczności równą 0,75. W analizie wrażliwości testowano wagę użyteczności w zakresie od 0,5 do 1.

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną, waga użyteczności nie ma wpływu na wnioski z niniejszej analizy.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów w przypadku horyzontu czasowego dłuższego od roku; por. rozdział 3.7.), zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek danego opatrunku) i ich kosztu jednostkowego.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, określono w oparciu o opublikowane dane lub informacje uzyskane od 5 ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1.).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszej analizy oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziałach: 2.1., 2.2. i 3.6.

Szczegółowe zestawienie konsekwencji zdrowotnych w okresie badań klinicznych przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszybie Excel® dla Microsoft 365, wersja 2005 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów stosowania analizowanych schematów leczenia przeciwastmatycznego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania było porównanie kosztu stosowania produktu leczniczego Trimbow® w odniesieniu do opcjonalnych technologii, w tym jednej opcjonalnej technologii refundowanej (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano jedną kategorię kosztu bezpośredniego medycznego, różniącego porównywane schematy leczenia: koszt analizowanych leków.

Dane kosztowe zebrano na przełomie lutego i marca 2021 roku.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji wyrobu medycznego określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt komparatorów zgodny z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 marca 2021 roku [37].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono symulację rzeczywistych kosztów leków refundowanych poprzez porównanie średniej kwoty refundacji NFZ za opakowanie leku refundowanego określone na podstawie danych z pierwszych trzech kwartałów 2020 roku [50] oraz kwot refundacji oszacowanych na podstawie informacji z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37].

Przy ocenie struktury rynku sprzedaży komparatorów (tj. odsetka wykorzystania poszczególnych prezentacji komparatora, które potencjalnie mogą mieć różny koszt) uwzględniono dane sprzedażowe NFZ za pierwsze trzy kwartały 2020 roku [50]. W analizie wrażliwości uwzględniono minimalny i maksymalny koszt leków oraz średni koszt ważony liczbą sprzedanych opakowań w 2019 roku [36].

3.6.2. KOSZT KOMPARATORÓW

Jak wspomniano w rozdziale 2.2., w opracowaniu uwzględniono leki wpisane do grup limitowych:

- 198.0 (LABA),
- 199.2 (LABA/ICS w średnich dawkach),
- 201.2 (LAMA),
- 201.3 (LABA/LAMA),
- 204.0 (LTRA),
- 200.1 i 200.2 (ICS w średnich dawkach) [37].

W przypadku leków LAMA i LABA/LAMA przyjęto brak refundacji w analizowanym wskazaniu i 100% odpłatność świadczeniobiorcy do wysokości ceny detalicznej leku z Wykazu.

W analizie podstawowej koszt ww. leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i danych sprzedażowych NFZ w pierwszych 3 kwartałach 2020 roku [50].

Koszt jednostkowy (DD) uwzględnionych leków wchodzących w skład komparatorów przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Koszt DD leków, wchodzących w skład komparatorów.

Grupa	Koszt DD: NFZ			Koszt DD: pacjent		
	średni, ważony*	minimalny	maksymalny	średni, ważony*	minimalny	maksymalny
LABA	1,8151 PLN	1,6917 PLN	1,8967 PLN	0,1439 PLN	0,0933 PLN	0,8341 PLN
LABA/ ICS w średnich dawkach	3,4329 PLN	2,6558 PLN	6,7926 PLN	0,5291 PLN	0,1120 PLN	1,5722 PLN
LAMA	0 PLN**	0 PLN**	0 PLN**	3,7495 PLN	3,4187 PLN	4,1560 PLN
ICS w średnich dawkach	1,2411 PLN	1,0266 PLN	1,8737 PLN	0,2105 PLN	0,0933 PLN	3,2494 PLN
LABA/ LAMA	0 PLN**	0 PLN**	0 PLN**	5,8268 PLN	5,7843 PLN	5,9033 PLN
LTRA	2,2302 PLN	2,1529 PLN	2,2314 PLN	1,5237 PLN	0,9229 PLN	3,1893 PLN

* ważony strukturą sprzedaży komparatora w 2020 roku; ** brak refundacji w leczeniu astmy.

Ww. obliczenia uwzględniają bezpłatne wydawanie leków z części D Wykazu [37] pacjentom w wieku 75 lat i starszym – por. arkusz „Obliczenia AE” modelu dołączonego do opracowania.

3.7. DYSKONTOWANIE

Dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% i efektów przy rocznej stopie dyskontowej na poziomie 3,5% [1], [3] uwzględniono wyłącznie w przypadku horyzontu czasowego przekraczającego 1 rok (nie dotyczy analizy podstawowej). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% [1], ale zmiana ta wpływała wyłącznie w przypadku horyzontu czasowego przekraczającego 1 rok (nie dotyczy analizy podstawowej).

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Opcjonalna kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Ryczałt
DSA 02		30% odpłatność
DSA 03	Obecność Trimbow® w astmie na liście D	Obecny
DSA 04		Nieobecny
DSA 05	Uwzględnione leki LABA	Formoterol
DSA 06		Salmeterol
DSA 07		Wszystkie leki
DSA 08	Uwzględnione leki LABA/ICS w średnich dawkach	Beklometazon + formoterol
DSA 09		Budezonid + formoterol
DSA 10		Flutykazon + salmeterol
DSA 11		Wszystkie leki
DSA 12	Uwzględnione leki LAMA	Glikopironium
DSA 13		Tiotropium
DSA 14		Umeklidynium
DSA 15		Wszystkie leki
DSA 16	Uwzględnione leki ICS w średnich dawkach	Budezonid
DSA 17		Cyklezonid
DSA 18		Flutykazon
DSA 19		Mometazon
DSA 20		Wszystkie leki

Nr	Opis scenariusza	
DSA 21	Uwzględnione leki LABA/LAMA	Indakaterol + glikopironium
DSA 22		Olodaterol + tiotropium
DSA 23		Wilanterol + umeklidynium
DSA 24		Wszystkie leki
DSA 25	Różne estymatory kosztu komparatorów	Średni ważony danymi z 2020 roku [50] koszt komparatorów
DSA 26		Średni ważony danymi z 2019 roku [36] koszt komparatorów
DSA 27		Minimalny koszt komparatorów
DSA 28		Maksymalny koszt komparatorów
DSA 29	Ceny komparatorów	Uwzględnij ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]
DSA 30		Uwzględnij potencjalne obniżki cen leków refundowanych [37], [50]
DSA 31	Refundacja LAMA w astmie	Brak
DSA 32		Uwzględniono
DSA 33	Refundacja LABA/LAMA w astmie	Brak
DSA 34		Uwzględniono
DSA 35	Odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych	12,9% [64]
DSA 36		14,6% [65]
DSA 37		12,5% [48]
DSA 38		brak (0%)
DSA 39		wszyscy (100%)
DSA 40	Wskaźnik <i>compliance</i>	51% [84]
DSA 41		67,8% [63]
DSA 42		71% [84]
DSA 43		100%
DSA 44	Horyzont czasowy	miesiąc
DSA 45		45 dni
DSA 46		rok
DSA 47		5 lat
DSA 48	Stopy dyskontowe = 0%	
DSA 49	Waga użyteczności	0,50
DSA 50		0,75
DSA 51		1,00

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.

A large rectangular area that has been completely redacted with a solid black fill, obscuring all text and data that would otherwise be present in the tables mentioned in the text above.



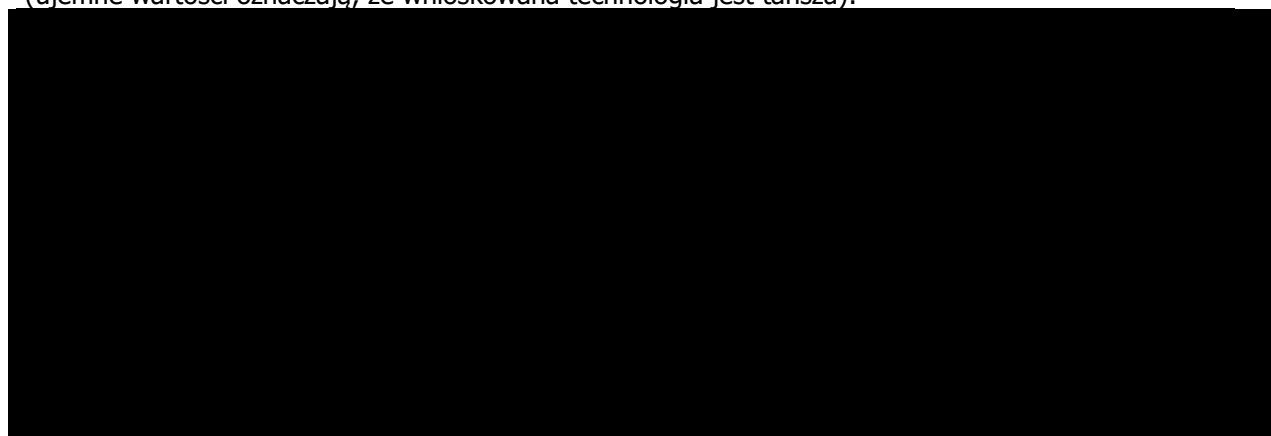
Wnioskowaną technologią porównano z 4 schematami leczenia przeciwastmatycznego: 3 schematami zawierającymi grupy leków wchodzące w skład wnioskowanej technologii podawane w osobnych produktach, w których jeden z leków (LAMA lub LABA/LAMA) nie jest refundowany w leczeniu astmy, oraz jednym, w pełni refundowanym schematem leczenia LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA (opcjonalna technologia refundowana).

W ramach analizy wykazano, że [redacted] stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze z perspektywy wspólnej od stosowania wszystkich komparatorów. Różnica w rocznym koszcie stosowania wnioskowanej technologii względem komparatorów z perspektywy wspólnej wyniosła (ujemne wartości oznaczają, że wnioskowana technologia jest tańsza):



Wykazano, że wnioskowana technologia jest tańsza od stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ale droższa z tej perspektywy od stosowania pozostałych schematów, uwzględniających jeden z leków nierefundowanych w leczeniu astmy (LAMA lub LABA/LAMA). Różnica w rocznym koszcie stosowania

wnioskowanej technologii względem komparatorów z perspektywy płatnika publicznego wyniosła (ujemne wartości oznaczają, że wnioskowana technologia jest tańsza):



4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA_CMA”, „SA_CMA_wykresy” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.4. niniejszego opracowania.

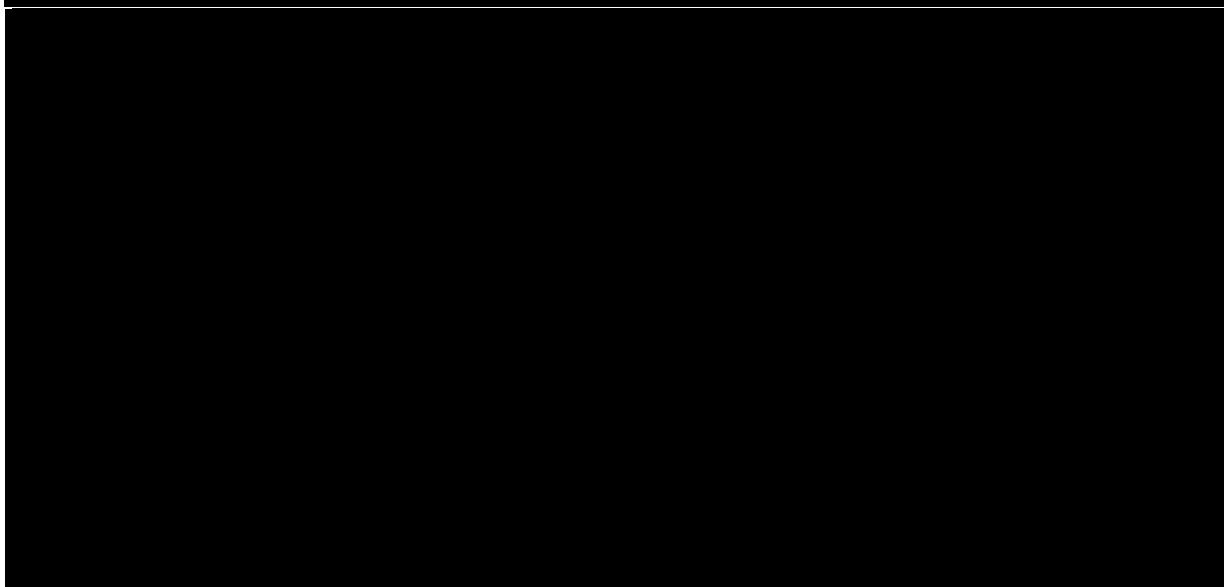
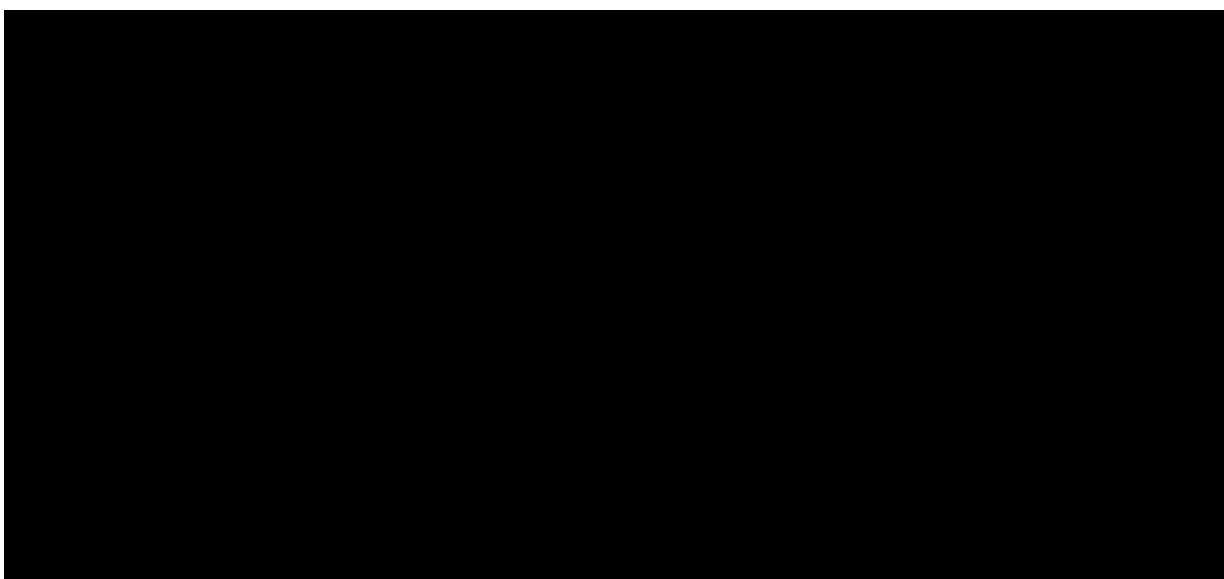
Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Diagramy tornado dla wyników analizy wrażliwości przedstawiono poniżej.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



[Redacted content]

[Redacted content]

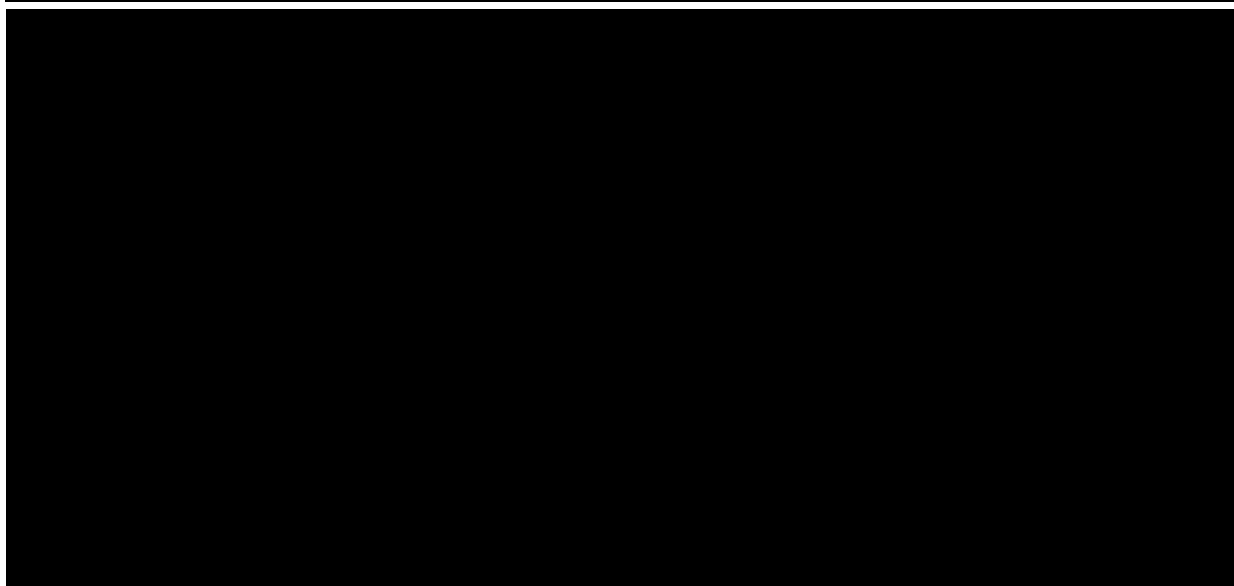
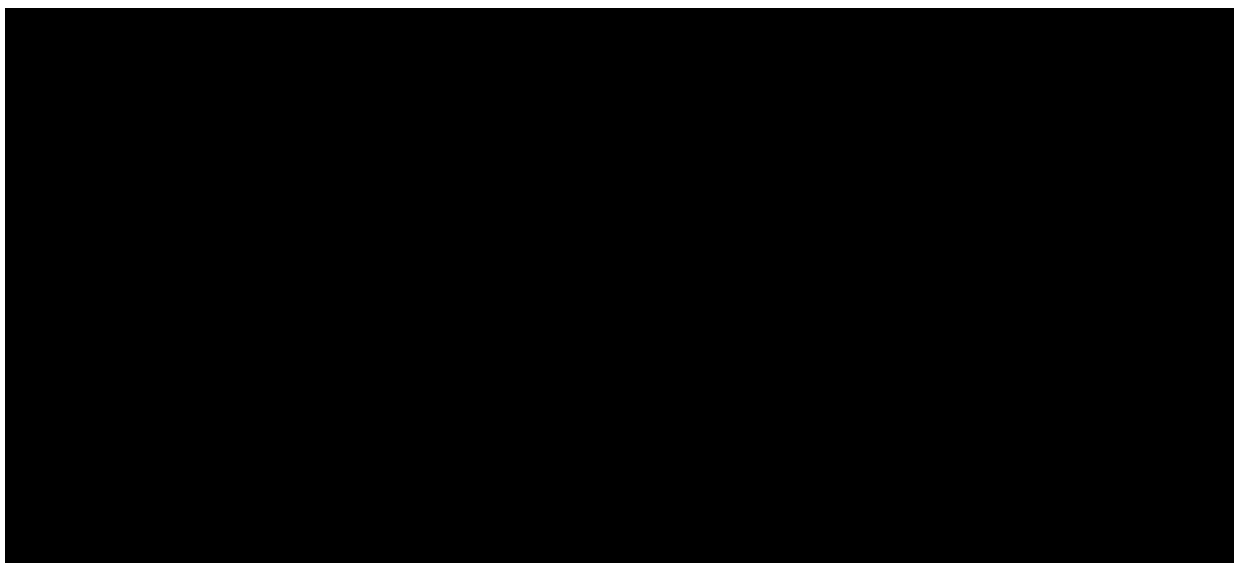
[Redacted content]



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



[Redacted content]

[Redacted content]



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. ■
■ zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie przy realizacji 6 z 51 scenariuszy analizy wrażliwości, tj. w przypadku uwzględnienia:

- odpłatności ryczałtowej za wnioskowaną technologię (vs LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA z perspektywy NFZ);
- minimalnego kosztu komparatorów (vs LABA/ICS + LAMA, LABA/ICS + LTRA, LABA + LAMA + ICS z perspektywy wspólnej);
- maksymalnego kosztu komparatorów (vs LABA/ICS + LAMA z perspektywy NFZ);
- refundacji leków LAMA i leków LABA/LAMA w leczeniu astmy (vs LABA/ICS + LAMA, LABA + ICS + LAMA, LABA/LAMA + ICS z perspektywy NFZ);

- wyłącznie grupy chorych w wieku 75 lat i starszych (vs LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA z perspektywy NFZ).

zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano tylko przy realizacji 6 z 51 scenariuszy analizy wrażliwości, tj. w przypadku uwzględnienia:

- odpłatności ryczałtowej za wnioskowaną technologię (vs LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA z perspektywy NFZ);
- minimalnego kosztu komparatorów (vs LABA/ICS + LAMA, LABA/ICS + LTRA, LABA + LAMA + ICS z perspektywy wspólnej; vs LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA z perspektywy NFZ);
- maksymalnego kosztu komparatorów (vs LABA/ICS + LAMA z perspektywy NFZ);
- refundacji leków LAMA i leków LABA/LAMA w leczeniu astmy (vs LABA/ICS + LAMA, LABA + ICS + LAMA, LABA/LAMA + ICS z perspektywy NFZ);
- wyłącznie grupy chorych w wieku 75 lat i starszych (vs LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA z perspektywy NFZ).

Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku zmiany: estymatora kosztu komparatorów, długości horyzontu czasowego, kategorii odpłatności pacjenta za wnioskowaną technologię (tylko z perspektywy NFZ) oraz w przypadku uwzględnienia skrajnych wariantów analizy dotyczących grupy wieku pacjentów (tylko 75+ lat) czy statusu refundacyjnego leków LAMA i leków LABA/LAMA w leczeniu astmy.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41].

Do ograniczeń należy również zaliczyć dostępne informacje na temat średniego zużycia analizowanych leków w praktyce klinicznej w Polsce. Pomimo braku opublikowanych danych w analizie uwzględniono najbardziej wiarygodne założenia i wartości parametrów dotyczących zużycia porównywanych interwencji. Przyjęto dane określone przez WHO lub opinie ekspertów klinicznych.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.3.) nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii lub technologii podobnej.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu złożonego Trimbow® (beklometazon/formoterol/glikopironium) w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji i opinie 5 ekspertów klinicznych z Polski; szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania wszystkich komparatorów z perspektywy wspólnej oraz tańsze od jedyne w pełni refundowanego komparatora z perspektywy płatnika publicznego.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Wnioskowaną technologią jest produkt złożony zawierający substancje czynne należące do 3 grup: LAMA, LABA i ICS w średnich dawkach.

Dostępne są dowody świadczące, że stosowanie kilku substancji czynnych w jednym produkcie zamiast politerapii może przełożyć się na wyższe prawdopodobieństwo stosowania się pacjenta do zalecanego schematu dawkowania [84]. W praktyce oznacza to, że stosowanie się do zalecanego schematu dawkowania poprzez zmniejszoną częstotliwość błędnie przyjmowanych dawek leków może przełożyć się na poprawę kontroli astmy, jak i wyników zdrowotnych leczenia. Pacjent z kontrolą astmy uzyskaną dzięki zastosowaniu produktu złożonego z mniejszą częstotliwością stosowałby leki doraźne (np. krótkodziałające beta2-mimetyki, doustne kortykosteroidy) i z mniejszą częstotliwością zmieniałby terapię podtrzymującą astmy. Niemniej jednak, w analizie nie uwzględniono wyższego wskaźnika *compliance* w przypadku stosowania wnioskowanej technologii ze względu na brak bezpośrednich dowodów naukowych potwierdzających ten aspekt dla ocenianego produktu oraz ze względu na krótki horyzont czasowy (prawdopodobnie różnice we wskaźniku *compliance* wynikające z przyjmowania jednego produktu złożonego w miejsce dwóch lub trzech osobnych leków manifestować się będą w dłuższych okresach obserwacji). Co więcej, w chwili obecnej nie są dostępne wiarygodne źródła informacji pozwalające ilościowo skorelować odsetek przyjętych dawek wśród dawek zalecanych z wynikami zdrowotnymi pacjentów z analizowanej populacji.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Wnioskowaną technologią porównano z czterema schematami leczenia przeciwastmatycznego: trzema schematami zawierającymi grupy leków wchodzące w skład wnioskowanej technologii podawane w osobnych produktach, w których jeden z leków (LAMA lub LABA/LAMA) nie jest refundowany w leczeniu astmy, oraz jednym, w pełni refundowanym schematem leczenia LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA (opcjonalna technologia refundowana).

W ramach analizy wykazano, że [REDAKTOWANE] stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze z perspektywy wspólnej od stosowania wszystkich komparatorów.

Wykazano, że wnioskowana technologia jest tańsza od stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (LABA/ICS w średnich dawkach + LTRA) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ale

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu złożonego Trimbow® w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego.



droższa z tej perspektywy od stosowania pozostałych schematów, uwzględniających jeden z leków nierefundowanych w leczeniu astmy (LAMA lub LABA/LAMA).

Na uwagę zasługuje fakt, że w ramach analizy wrażliwości zakładającej refundację leków LAMA i LABA/LAMA, stosowanie wnioskowanej technologii było tańsze z perspektywy płatnika publicznego od wszystkich komparatorów. Tym samym, przyczyną wyższego kosztu wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego względem schematów zawierających grupy leków wchodzących w jej skład, ale podawanych w osobnych produktach (LABA/ICS w średnich dawkach + LAMA, LABA + ICS w średnich dawkach + LAMA, LABA/LAMA + ICS w średnich dawkach) jest wyłącznie brak refundacji leków LAMA i leków LABA/LAMA w leczeniu astmy.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni większą różnorodność dostępnych schematów leczenia przeciwastmatycznego stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, co pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju leczenia do indywidualnych potrzeb chorych i może poprawić ich wyniki zdrowotne.

Co więcej, finansowanie analizowanej interwencji ze środków publicznych pozwoli zmniejszyć koszty dopłat do leków wśród świadczeniobiorców aktualnie stosujących leki LAMA lub leki LABA/LAMA w leczeniu astmy. W długoterminowej perspektywie, stosowanie produktu złożonego, cechującego się mniejszym obciążeniem świadczeniobiorców związanym z przestrzeganiem zalecanego schematu dawkowania może przełożyć się na wzrost wskaźników *compliance* i co z tym związane – docelowy wzrost kontroli astmy.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: marzec 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388). (8 stycznia 2021)
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa 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 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: marzec 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: marzec 2021).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: marzec 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, marzec 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: marzec 2021).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Komunikat DGL z 23-03-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r.; www.nfz.gov.pl.
- [47] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl.
- [48] https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Uchwała nr 14/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.

- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: maj 2020).
- [55] AOTMiT. Materiały do zlecenia nr 256/2014 (Berodual). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3585-256-2014-zlc>
- [56] AOTMiT. Materiały do zlecenia nr 235/2014 (Fostex Nexthaler). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3481>
- [57] AOTMiT. Materiały do zlecenia nr 6/2015 (Spiriva Respimat). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3827-006-2015-zlc>
- [58] Oppenheimer J, Slade DJ, Hahn BA, Zografos L, Gilsonen A, Richardson D, McSorley D, Lima R, Molfino NA, Averell CM. Real-world evidence: patient views on asthma in respiratory specialist clinics in America. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Dec 30;S1081-1206(20)31270-9. doi: 10.1016/j.anai.2020.12.015. Epub ahead of print
- [59] Cao H, Wilson A, Loeffroth E i wsp. Significant percentage of asthma patients failed to achieve control in the first year after initiating medium or high dose ICS/LABA. *European Respiratory Journal.* 2017;50: PA3866
- [60] Price D, Mathieson N, Mulgirigama A i wsp. P17 the burden of ICS/LABA-treated asthma patients in the UK adult population. *Thorax.* 2013;68(Suppl 3): A82-A82. https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/68/Suppl_3/A82.1.full.pdf.
- [61] Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
- [62] Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Apr;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25441637.
- [63] Zhao D, Chen D, Li L, Zou Y, Shang Y, Zhang C, Zhang L, Pan J, Chen Q, Ai T, Ni Q. CARE: an observational study of adherence to home nebulizer therapy among children with asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2021 Jan-Dec;15:1753466620986391. doi: 10.1177/1753466620986391. PMID: 33541235.
- [64] NFZ. Statystyki – refundacja apteczna. Luty 2020. <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund>
- [65] Niyonsenga T, Coffee NT, Del Fante P, Høj SB, Daniel M. Practical utility of general practice data capture and spatial analysis for understanding COPD and asthma. *BMC Health Serv Res.* 2018 Nov 26;18(1):897. doi: 10.1186/s12913-018-3714-5. PMID: 30477507; PMCID: PMC6260571.
- [66] Niewiadomska E, Kowalska M, Zejda J. Choroby współistniejące z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w populacji dorosłych mieszkańców województwa śląskiego. *Ann. Acad. Med. Siles.* (online) 2019; 73: 96–106.
- [67] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. *Dz.U. L 136 z 30.4.2004*, str. 34–57.
- [68] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [69] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [70] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [71] Uchwała Nr 11/2020/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.
- [72] Uchwała Nr 22/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r.
- [73] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [74] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [75] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. www.nfz.gov.pl.
- [76] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl.
- [77] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.

- [78] Uchwała Nr 21/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.
- [79] Uchwała Nr 18/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r.
- [80] Uchwała Nr 23/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r.
- [81] Uchwała Nr 11/2020/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.
- [82] Uchwała Nr 6/2020/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 9 września 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2020 r.
- [83] AOTMiT. Materiały do zlecenia nr 139/2018 (Trimbrow). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5636-139-2018-zlc>
- [84] Marynowski Mateusz, Panek Michał, Kuna Piotr. Terapia trójlekowa w astmie i POChP. *Terapia* 2020; 28 (4) s.68-71
- [85] Grabowska Patrycja, Targowski Tomasz, Jahnz-Różyk Karina. Ocena jakości życia i wiedzy na temat szkodliwości palenia tytoniu u chorych hospitalizowanych w Klinice Pneumonologii. *Prz. Lek.* 2006; 63 (10) s.1071-1074
- [86] Brazier, J., Green, C., McCabe, C., & Stevens, K. (2003). Use of visual analog scales in economic evaluation. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 3(3), 293–302. doi:10.1586/14737167.3.3.293
- [87] Uchmanowicz Izabella, Jankowska Beata, Panaszek Bernard, Fal Andrzej M. Wpływ czynników społeczno-demograficznych na jakość życia chorych na astmę oskrzelową. *Alergol. Współcz. Info* 2010; 5 (2) s.57-65.
- [89] Komunikat DGL z 26-06-2020. Wielkość kwoty refundacji zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2019 r.;

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Schematy leczenia pacjentów z analizowanej populacji wg ekspertów klinicznych. Grupy leków oddzielone „/” określają produkt złożony z leków należących do danych grup; grupy leków oddzielone „+” oznaczają leki podawane w osobnych produktach.....	13
Tabela 2. Kalkulacja cen i limitów produktu Trimbow®, 87 µg + 5 µg + 9 µg, 180 dawek (45 DD w opakowaniu). Wartości zaokrąglone.	27
Tabela 3. Koszt DD leków, wchodzących w skład komparatorów.	28
Tabela 4. Scenariusze analizy wrażliwości.	29
Tabela 5. Parametry i założenia analizy podstawowej.	31
Tabela 6. Wyniki analizy podstawowej: zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	32
Tabela 7. Progowe ceny.....	33
Tabela 8. Eksperci, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.	53
Tabela 9. Ankieta.	54
Tabela 10. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 12.02.2021).....	59
Tabela 11. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	65
Tabela 12. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 14.02.2021).	66
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości. [REDACTED]	70
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości. [REDACTED]	73
Tabela 15. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	79

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram tornado dla porównania z LABA/ICS + LAMA. Perspektywa płatnika publicznego (górný wykres) i perspektywy wspólna (dolny wykres). ██████████	35
Rysunek 2. Diagram tornado dla porównania z LABA/ICS + LTRA. Perspektywa płatnika publicznego (górný wykres) i perspektywy wspólna (dolny wykres). ██████████	36
Rysunek 3. Diagram tornado dla porównania z LABA + ICS + LAMA. Perspektywa płatnika publicznego (górný wykres) i perspektywy wspólna (dolny wykres). ██████████	37
Rysunek 4. Diagram tornado dla porównania z LABA/LAMA + ICS. Perspektywa płatnika publicznego (górný wykres) i perspektywy wspólna (dolny wykres). ██████████	38
Rysunek 5. Diagram tornado dla porównania z LABA/ICS + LAMA. Perspektywa płatnika publicznego (górný wykres) i perspektywy wspólna (dolny wykres). ██████████	39
Rysunek 6. Diagram tornado dla porównania z LABA/ICS + LTRA. Perspektywa płatnika publicznego (górný wykres) i perspektywy wspólna (dolny wykres). ██████████	40
Rysunek 7. Diagram tornado dla porównania z LABA + ICS + LAMA. Perspektywa płatnika publicznego (górný wykres) i perspektywy wspólna (dolny ██████████	41
Rysunek 8. Diagram tornado dla porównania z LABA/LAMA + ICS. Perspektywa płatnika publicznego (górný wykres) i perspektywy wspólna (dolny wykres). ██████████	42
Rysunek 9. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	61
Rysunek 10. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	69

12. ANEKS

12.1. BADANIE ANKIETOWE

Mając na uwadze niepełne informacje dotyczące rozważanego wskazania, brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym wzięło udział 5 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

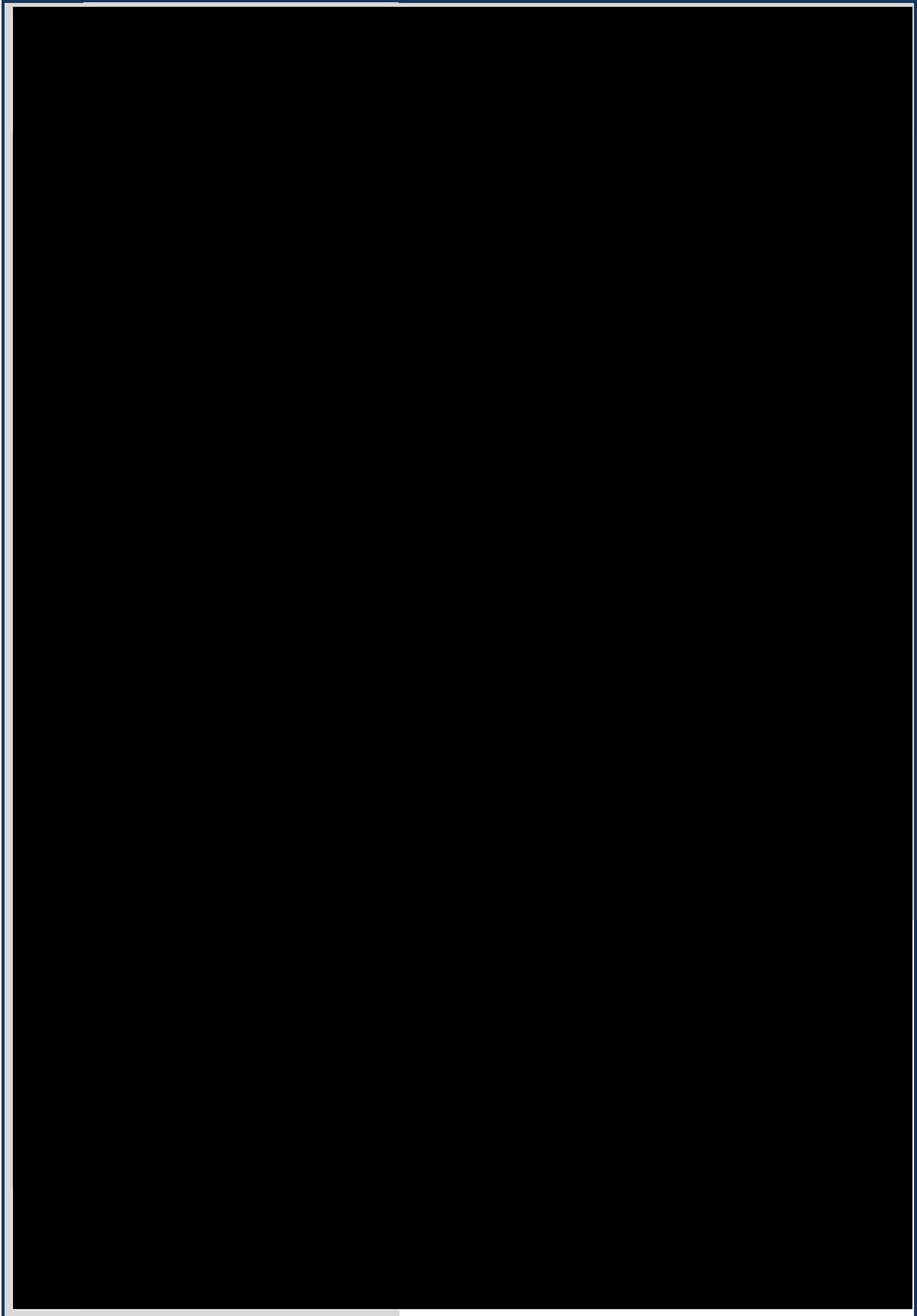
Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu stosowania wnioskowanej technologii) oraz własnych kontaktów z klinicystami (eksperci mający doświadczenie w wypełnianiu kwestionariuszy dotyczących aspektów z zakresu epidemiologii i ekonomiki zdrowia).

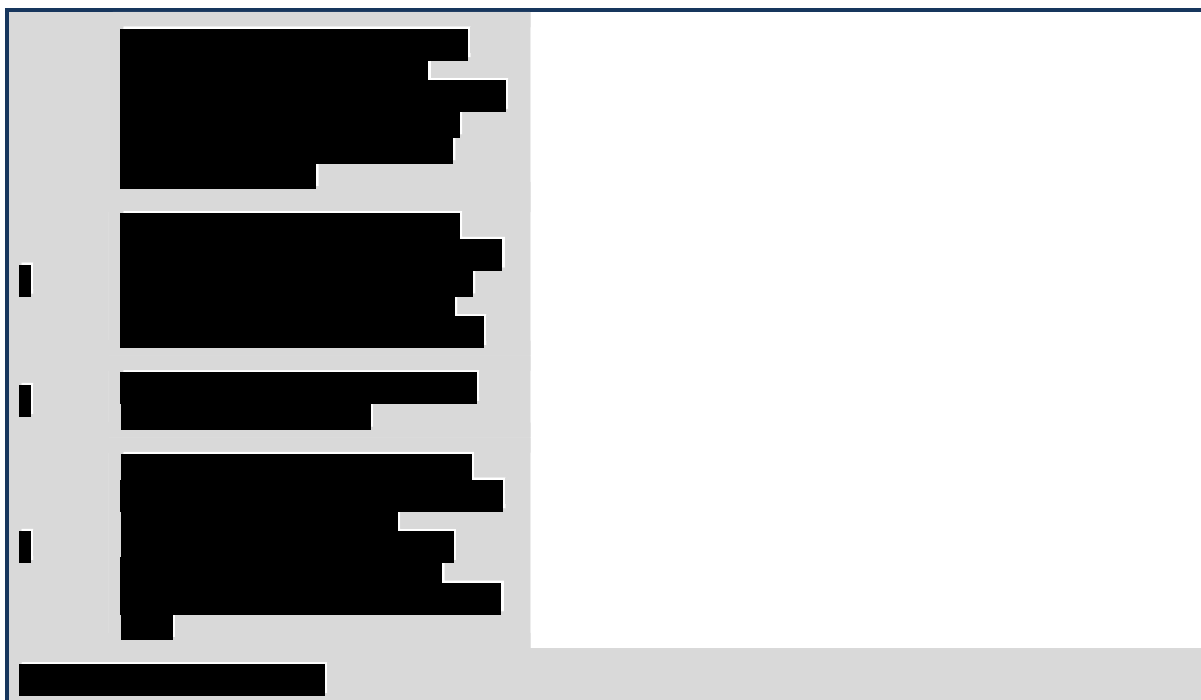
W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.



Badanie przeprowadzono metodą ankiety bezpośredniej.

Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu.





12.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska) oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (bazę raportów HTA; www.dimdi.de) i portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.3.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z astmą – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z analizowanej populacji (dorośli chorzy na astmę stosujący wziewne leczenie po niepowodzeniu stosowania produktu złożonego z LABA i ICS w średniej dawce).

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie

stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii.

W pierwszej kolejności oceniono dostępność danych dotyczących wag użyteczności wśród pacjentów z astmą z Polski. W przypadku braku źródeł informacji dotyczących polskich pacjentów zaplanowano przeprowadzenie przeglądu bez ograniczenia dla narodowości (bez zapytania nr 4; por. tabela poniżej). Przy ocenie włączenia do przeglądu w pierwszej kolejności uwzględniono wyniki kwestionariusza EQ-5D [1]. Niemniej jednak, wagi użyteczności pochodzące z innych kwestionariuszy zostały przedstawione w przeglądzie, jeżeli dane badanie nie raportowało wyników EQ-5D.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji lub o zbliżonej charakterystyce do analizowanej populacji,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenia do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- badania opublikowane tylko pod postacią streszczenia konferencyjnego;
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o w wysokich dawkach j czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu złożonego Trimbrow® w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego.



zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

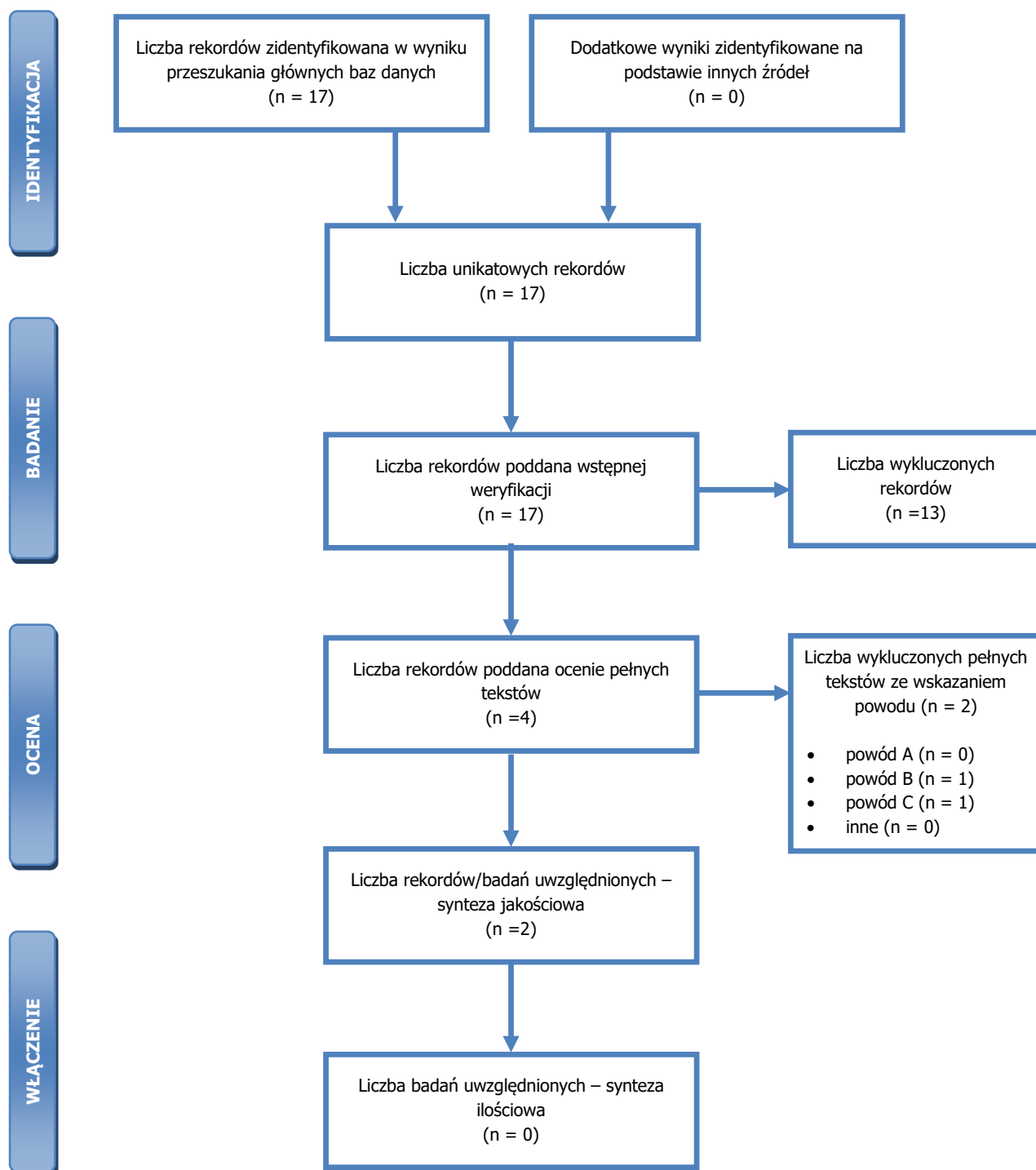
Tabela 10. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 12.02.2021).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja <i>asthma OR astma</i>	195 308	337 266
#2	Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	2 264 985	870 395
#3	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short form 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	139 076	10 784
#4	polish OR poland	378 222	582 006
#5	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: #1 AND #2 AND #3 AND #4 EMBASE: #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	17	0
Suma rekordów		17	
Liczba unikatowych rekordów:		17	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		0	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2021, 1979 – 1990 i prePBL): jakość życia+ astma		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		17	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		17	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		4	
Liczba wyników odrzuconych na	sumarycznie**:	2	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	1 (DOI: 10.5603/PiAP.2014.0049)	

Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
etapie pełnych tekstów:	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	1 (DOI: 10.5114/ada.2020.93387)	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		2	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 9. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania EQ-5D pacjentów z Polski.

12.3. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database (http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny farmakoekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu astmy (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu,

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o w wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję (zapytania bez nazwy handlowej) oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje fakt, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu złożonego Trimbow® w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego.



(przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażń MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 11. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	Łącznie	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 12. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 14.02.2021).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>trimbow OR (beclomethasone AND formoterol AND glycopyrronium) OR trydonis OR riarify</i>	0	37	114

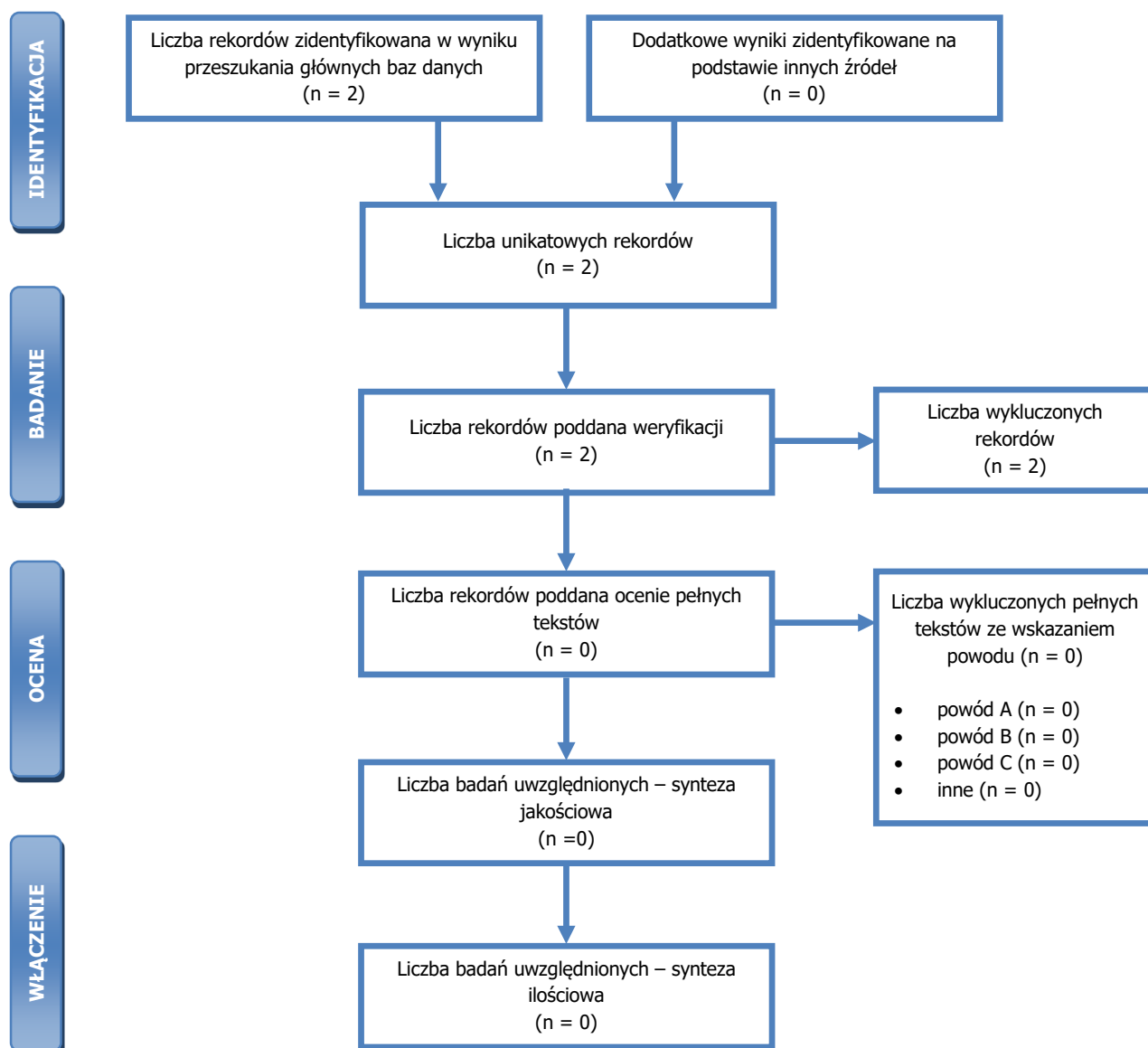
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	Populacja <i>asthma OR astma</i>	1210	195 329	337 266
#3	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp]) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	896 244	1 246 996
#4	<p>Podsumowanie</p> <p>CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	0	0	2
Suma rekordów			2	
Liczba unikatowych rekordów:			2	

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu złożonego Trimbow® w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego.





























Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Dodatkowe źródła informacji*:		0	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		0	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		0	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		0	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	Sumarycznie**:		0	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		0	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0	
	• inne:		0	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		0	





















































































































































































































































































































* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji i/lub choroby – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).























































































































































































































































































































Rysunek 10. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii.

D SA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100

12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 15. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	marzec 2021
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 mar 2021)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 12.1	Ostatnie aktualizacje lutego 2021
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.1.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 6-tabela 7	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii?	TAK	Tabela 6-tabela 7	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość,	TAK	Tabela 6-tabela 7	-

	wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?		.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	Tabela 6-tabela 7 .Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 6-tabela 7 .Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 5.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 5.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3? 	TAK	Tabela 6-tabela 7 . Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> 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, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 6-tabela 7 . Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-

	<ul style="list-style-type: none"> • brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> • oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> • oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> • oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> • oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	[REDAKOWANE]	■	[REDAKOWANE]	■
§ 5. ust 5.	[REDAKOWANE]	■	[REDAKOWANE]	■
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-

	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust. 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 11., Tabela 12	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 10.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Rysunek 10.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 9	-
§ 5. ust. 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.3.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.3.	-

§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.1.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AW A	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AW A	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AW A	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AW A	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AW A	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AW A	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AW A	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AW A	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AW A	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AW A	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AW A	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzontie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AW A	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AW A	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-

AW A	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 3.5, 12.2	-
AW A	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5, 12.	-
AW A	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AW A	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.A OTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenie technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4. W.A OTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.A OTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.A OTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.A OTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.A OTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.A OTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK/ nie dotyczy	Opisane w rozdziale 2.4., 3.5	-
4.4. W.A OTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.A OTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-

4.4. W.A OTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.2	-
4.4. 1. W.A OTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.2	-
4.4. 4. W.A OTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości w średnich dawkach wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. 4. W.A OTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.A OTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.A OTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.A OTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.A OTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.A OTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.A OTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK/ nie dotyczy	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.A OTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.A OTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.A OTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.A OTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy	TAK	Rozdział 2.4.	-

	otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
4.6. W.A OTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12 W.A OTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12 W.A OTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.A OTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7. 2. W.A OTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7. 2. W.A OTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.A OTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.A OTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.A OTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	Nie dotyczy	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.A OTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.1	-
4.11 .1. W.A OTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	Nie dotyczy	Rozdział 4.2.2.	-
4.11 .	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i	Nie dotyczy	Rozdział 3.8.	-

W.A OTM	przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?			
4.11 .1. W.A OTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11 .2. W.A OTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	Nie dotyczy	Rozdział 4.2.	-
4.11 .2. W.A OTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11 .1. W.A OTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12 .1. W.A OTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12 .1. W.A OTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13 .1. W.A OTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytocznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.